



ABREVIATIONS

OMS	: Organisation mondiale de santé
HMA	: Hôpital militaire Avicenne de Marrakech
RDC	: République démocratique du Congo
EER	: Epuration extra rénale
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminé
Hb	: Taux d'hémoglobine
DC	: Dose de charge
TNF	: Tumor Factor Necrosis
P	: Plasmodium
QBC	: Quantitative Buffy Coat
PCR	: Polymérase Chain Reaction
TDR	: Test diagnostic rapide
IRA	: Insuffisance rénale aigue
EST	: Exsanguino-transfusion
DMV	: Défaillance multiviscérale
BEH	: Bulletin épidémiologique hebdomadaire
WHO	: World health organisation
SP	: Sulfadoxine/pyriméthamine



PLAN

Introduction	1
Matériel et méthode	4
Résultats	9
I- Caractéristiques épidémiologiques des patients	10
1- Age et sexe	10
.....	
2- Origine des patients	10
3- Antécédents	10
4- Estimation de l'état immunitaire	10
5- Circonstances de contamination	11
5-1 Durée de séjour en zone d'endémie	11
5-2 Pays de contamination.....	11
5-3 Motif de séjour.....	11
6- Chimio prophylaxie	12
7-Délai d'apparition des symptômes	13
8-Description anamnestique	14
9- Diagnostique parasitologique	15
II- Motif d'admission en réanimation	16
III- Critères de gravité au cours de l'hospitalisation	16
IV- Traitement	18
v- Evolution des malades en service de réanimation	18
Discussion	21
I-Paludisme au Maroc	22
II- Physiopathologie du paludisme grave	24
1- La cytoadhérence	24
2- Réponse humorale	25
3-Rôle des plaquettes et de la coagulation	25
III - Facteurs responsables de la survenu du paludisme grave	26
1- Séjour en zone d'endémie palustre (répartition géographique de <i>P. falciparum</i>	26
2-Infection par <i>P.falciparum</i>	27
3- Facteurs liés à l'hôte	27
3-1 Rôle de l'immunité	27
3-2 rôle des traits génétiques	29
4- Augmentation des résistances médicamenteuses	29
4-1- Résistance à la chloroquine et aux lysosomotropes.....	30
4-2- Résistance aux antifoliniques et autres anti métabolites	30
5- Retard du diagnostic et du recours aux soins	32
6- Non respect des règles de chimio prophylaxie	32
IV - Caractéristiques épidémiologiques des patients	33
V - le paludisme grave en réanimation	35

1- les critères du paludisme grave de l'OMS	35
2- les critères du paludisme grave de l'OMS de 2000 sont -ils adaptés à la réanimation?.....	35
3- les critères de paludisme grave en réanimation	36
4- les aspects cliniques :.....	37
4-1-Le syndrome infectieux	37
4-2- Les dysfonctions d'organe	37
4-2-1 La défaillance neurologique	37
4-2-2 Les convulsions	38
4-2-3 La défaillance neurologique	39
4-2-4 La défaillance respiratoire	40
4-2-5 L'Insuffisance rénale aiguë	41
4-2-6 Le syndrome hémorragique / CIVD	42
4-2-7 L'ictère	42
4-2-8 L'acidose sanguine	43
4-2-9 L'hypoglycémie	43
4-2-10 L'hyperparasitémie	44
4-2-11-L'anémie profonde	44
4-2-12-L'hémoglobinurie macroscopique	44
VI- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME GRAVE	45
1- <i>Frottis sanguin et goutte épaisse</i>	46
2-test à l'acridine (La technique de Quantitative Buffy Coat (QBC®):.....	47
3- <i>Tests de diagnostic basés sur l'amplification génomique par Polymérase Chain Reaction (PCR)</i> :.....	48
4- <i>Tests de diagnostic rapide (TDR) chromatographiques</i>	48
VII- Modalités thérapeutiques du paludisme grave	49
1- traitement antiparasitaire spécifique.....	49
1-1 Quinine	49
1-1-1 Pharmacocinétique	50
1-1-2 Résistance	50
1-1-3 La Voie d'administration et posologie	51
1-1-4 Effets secondaires	52
1-2 Dérivés de l'Artémision	52
1-3 Antibiotiques	53
2- Modalités du traitement symptomatique en réanimation.....	53
2-1 Lutter contre l'hyperthermie	53
2-2 lutter contre les convulsions	53
2-3 La ventilation mécanique	54
2-4 Contrôle de l'état de choc	54
2-5 L'EER	55

2-6 La transfusion	56
2-7 Contrôle de l'hypoglycémie	56
2-8 L'état d'hydratation	57
2-9 Les Perturbations acido-basiques	57
2-10 L'exanguino- transfusion	58
VIII-Taux de mortalité dans notre étude	59
IX- Prophylaxie	59
1- La lutte anti-vectorielle	59
2- La chimioprophylaxie	60
2-1- Le schéma prophylactique pour l'adulte suivant le séjour dans un pays de groupe 1, 2 ou 3, correspondant au niveau de chimiosensibilité de <i>P.falciparum</i> à la chloroquine	60
.....	
<u>Conclusion</u>	63
<u>Résumés</u>	66
<u>Annexe</u>	70
<u>Bibliographie</u>	78



INTRODUCTION

Le paludisme apparaît aujourd'hui comme un des rares fléaux de santé publique mondiale qui ait traversé les siècles sans jamais perdre de son activité. La maladie est transmise par un moustique vecteur (l'anophèle femelle) et provoquée par un hématozoaire du genre *Plasmodium*, dont quatre espèces sont capables d'évoluer chez l'Homme et d'engendrer une symptomatologie clinique : *Plasmodium malariae*, *vivax*, *falciparum* et *ovale*. [1] Le paludisme grave, responsable de la quasi-totalité des décès, est toujours dû à *P. falciparum*.

En effet, à la différence des accès palustres dus à *plasmodium vivax*, *malariae* et *ovale* qui, même non traités, ne se compliquent jamais, l'infection à *P. faciparum* est susceptible d'évoluer en quelques jours vers une défaillance multiviscérale (DMV) potentiellement mortelle.

Les régions endémiques intertropicales représentent 90 % de l'incidence mondiale du paludisme et la grande majorité des décès, concernent principalement les enfants de moins de 5 ans [2].

Dans les pays situés en dehors des zones d'endémie palustre comme le Maroc, le paludisme dit d'importation est généralement diagnostiqué chez des voyageurs occasionnels adultes. En effet, au Maroc, plus de 50 cas de paludisme sont enregistrés chaque année dont 83 % à *P.falciparum*. Les populations concernées sont les expatriés et les migrants vivant au Maroc et retournant à leur pays d'origine, et surtout les voyageurs Marocains occasionnels en Afrique subsaharienne [3]

Véritable urgence infectieuse, le paludisme à *P.falciparum* est responsable d'une lourde mortalité, évitable car souvent liée à des négligences dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de l'accès palustre initial.

Ce travail a pour objectif :

- De décrire le profil clinique, biologique et démographique des patients hospitalisés au service de réanimation pour paludisme grave,
- D'analyser les principaux motifs d'admission en réanimation.

- D'évaluer la prise en charge et l'évolution des patients admis en réanimation et de confronter nos résultats aux données de la littérature afin d'adapter notre comportement et tirer bénéfice de l'expérience d'autres équipes.



*PATIENTS ET
METHODES*

I- PATIENTS :

1- Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 12 cas de paludisme grave, colligés au service de réanimation de l' HMA, durant la période comprise entre le 1^{er} novembre 2003 et le 1^{er} décembre 2006.

2- Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude avaient été hospitalisés au service de réanimation avec comme diagnostic principal ou secondaire un paludisme grave.

Le diagnostic était confirmé par au moins un étalement sanguin (frottis mince et/ou goutte épaisse) positif avec mise en évidence de trophozoïte de *P.falciparum*.

Les critères de gravité utilisés pour le diagnostic sont ceux définis par l'OMS en 2000 [4]. « Annexe 1 »

Il s'agit des critères cliniques et biologiques suivants :

- Prostration
- Trouble de la conscience : score de Glasgow modifié < 10
- Crises convulsives généralisées répétées (plus de 2 en 24 heures)
- Détresse respiratoire
- Oedème pulmonaire : définition radiologique
- Etat de choc (PAS < 80 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire)
- Saignement anormal
- Hémoglobinurie (urines rouge foncé, hémoglobinurie à la bandelette)
- Insuffisance rénale (créatinémie > 265 µmol/l et/ou oligurie < 400ml/j)
- Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l)

- Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht<15%)
- Acidose : bicarbonates < 15 mmol/l ± pH < 7,35
- Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/l
- Hyperparasitémie ≥ 4% chez le non immun.
- Ictère (clinique ou bilirubinémie totale>50 µmol/l)

3- Critères d'exclusion ;

Les critères d'exclusion étaient :

- L'absence d'infection prouvée à *P.falciparum*.
- les accès traités par antimalariques sans preuve parasitologique.
- L'absence de tout critère OMS 2000 de paludisme grave.

II- METHODOLOGIE :

1- Recueil des données

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie , à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des patients hospitalisés pour paludisme à *P.falciparum*. « Annexe 2 »

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

- Des données cliniques :
 - L'âge et le sexe
 - La profession
 - Le Pays visité
 - Durée de séjour en zone d'endémie
 - Type de séjour (professionnel, tourisme, familial...)
 - Chimio prophylaxie, observance de la chimio prophylaxie.

- Délai entre le retour et les premiers symptômes
- Délai d'hospitalisation en réanimation
- La gravité à l'admission en réanimation :
 - La sévérité initiale a été estimée par le calcul de scores de gravité en particulier Apache II et SAPS II.

 - Les critères de gravité du paludisme de l'OMS, pris en compte à l'admission et au cours du suivi en réanimation.

- Des données paracliniques ;
 - Frottis et goutte épaisse
 - Parasitémie à l'entrée,
 - Evolution de la parasitémie sous traitement
 - Co-infections, résultats des prélèvements bactériologiques
 - Les données biologiques
 - NFS
 - Coagulation
 - Bilan hépatique
 - Paramètres fonctionnels rénaux (urée, créatinine)
 - Gazométrie

- Des données thérapeutiques :
 - Traitement antiparasitaire initial
 - Durée
 - Traitements adjuvants non spécifiques

- L' évolution
 - o Durée de séjour en réanimation
 - o Favorable
 - o Défavorable
 - Cause de décès

2- Analyse statistique :

L'analyse statistique est descriptive et présente les fréquences pour les variables qualitatives et les médianes, moyennes, écarts types pour les variables quantitatives.



RESULTATS

Le faible effectif de notre étude et le nombre élevé de données manquantes ne nous ont pas permis d'envisager de calcul pour affirmer des différences significatives entre les groupes.

I- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES PATIENTS :

1. Age et sexe :

Les patients de notre série sont exclusivement de sexe masculin. L'âge moyen est de 31 ± 5 ans, avec des extrêmes allant de 26 à 41 ans.

2. Origine des patients :

Nos patients sont tous de nationalité marocaine, nés et résidants au Maroc.

3. Antécédents :

Aucun antécédent pathologique n'a été noté chez nos patients, hormis une notion d'allergie chez un patient.

4. Estimation de l'état immunitaire :

Nos patients sont sans antécédent de séjour en zone d'endémie palustre. Ils sont donc non immuns et à haut risque de contracter une forme grave potentiellement mortelle.

5. Circonstance de contamination:

5.1 Durée de séjour en zone d'endémie :

La durée moyenne de séjour en zone d'endémie était de 9,2 mois avec des extrêmes allant de 2 jours à 14 mois.

5.2 Pays de contamination :

Tous nos malades ont contracté la maladie sur le continent africain dans la zone subsaharienne. Sept patients avaient séjourné en république démocratique du Congo (RDC) (58 % des cas), quatre en Côte d'Ivoire (34 %) et un au Mali (8 %).

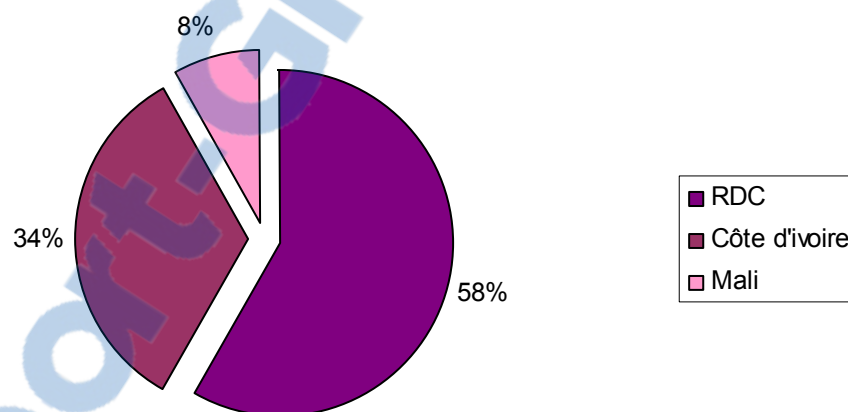


Figure 1 : le pays de contamination

5.3 Motif de séjour :

Le motif de séjour était lié à la profession dans 10 cas chez des patients militaires (84 %) qui faisaient partie du contingent marocain en RDC ou en Côte d'Ivoire. Dans les 2 autres cas, il s'agissait de voyageurs ponctuels : séjour touristique (1 cas soit 8 %) ou voyage d'affaire (1 cas soit 8 %).

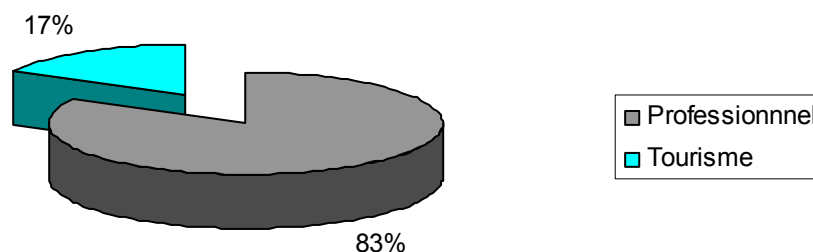


Figure 2 : Motif de séjour en zone d'endémie palustre

6. Chimioprophylaxie :

La chimioprophylaxie était adaptée aux protocoles recommandés pour le pays visité chez 11 patients. Elle était à base de :

- Méfloquine dans 7 cas (58 %),
- L'association chloroquine-proguanil (savarine®) dans 4 cas (34 %),

Cette chimioprophylaxie a été jugée :

- Adéquate chez 4 patients (33%)
- Inadéquate dans le reste des cas (59 %), car arrêtée précocement après le retour (4 cas) ou prise de façon irrégulière en raison de la survenue d'effets indésirables (3cas).

Dans 1 cas (8%) aucune chimioprophylaxie n'était prise.

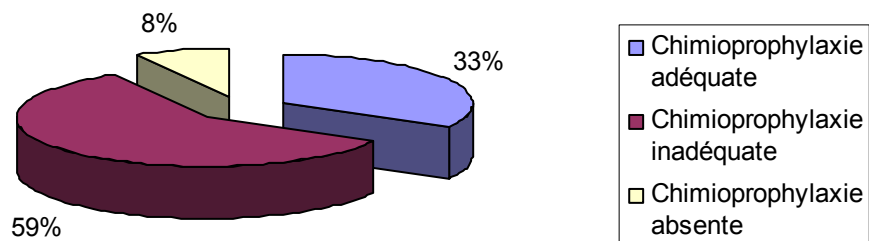


Figure 3 : Observance de la chimioprophylaxie dans le de paludisme grave observés

7. Délai d'apparition des symptômes :

Il s'agit du temps écoulé entre la date du retour de la zone d'endémie et la date d'apparition de la première manifestation clinique. Ce délai était renseigné seulement chez 9 malades (soit 75% des cas), il était de 21 jours \pm 3 jours.

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques des patients.

Caractéristiques	N (%)
Age	31 ± 5
Sexe	12 hommes (100 %)
Origine	Maroc (100 %)
Zone visitée	
RDC	7 (58 %)
Côte d'ivoire	4 (34 %)
Mali	1(8%)
Durée de séjour en zone d'endémie	9,2 mois (2 jours à 14 mois)
Etat immunitaire	
Partiel	0
Absent	12 (100%)
Chimioprophylaxie antipaludéenne	
adéquate	4(34%)
Inadéquate	7(58%)
absente	1(8%)
Délai de retour – premiers signes	21 ± 3 jours
Délai premiers signes – début du traitement	5 ± 2 jours

8. Description anamnestique :

Nos patients étaient admis au service de réanimation soit :

- Directement par le biais du service des urgences (4 cas soit 33 %). Chez ces patients, le délai entre les premiers symptômes et l'admission en réanimation était de 7jours ± 3 jours.

- Après un séjour au service de médecine interne, d'une durée moyenne de 5 jours ±4 jours, le passage en réanimation correspondait à une aggravation secondaire (8 cas soit67 %).

(Voir tableau II)

Tableau II : Critères de gravité motivant le transfert en service de réanimation des patients hospitalisés dans le service de médecine interne :

Critères de transfert en réanimation	nombre de cas (%)
Détresse respiratoire	1 (8%)
Coma	2 (17%)
Prostration	1 (8%)
Convulsion	1 (8%)
Insuffisance rénale	1 (8%)
Choc+ictère+acidose	1 (8%)
Insuffisance rénale+coma	1 (8%)

9. Diagnostic Parasitologique :

Les deux techniques de diagnostic parasitologique utilisées, le frottis sanguin avec coloration de May-Grünwald-Giemsa et la goutte épaisse, étaient suffisantes pour poser le diagnostic d'espèce et pour la détermination de la parasitémie.

L'espèce plasmodiale principalement en cause était *Plasmodium falciparum*, associé dans deux cas au *Plasmodium ovale*. La parasitémie était élevée, elle était en moyenne de 12 % \pm 5 (5 % à 17 %).

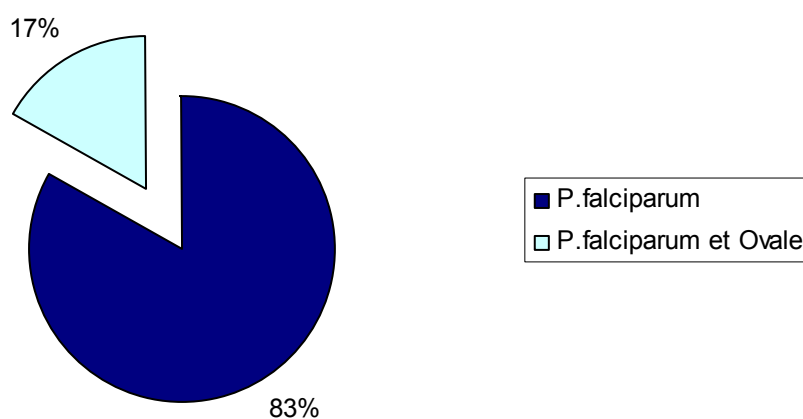


Figure 4 : répartition par espèce plasmodiale

II- MOTIFS D'ADMISSION EN REANIMATION :

Une histoire d'élévation de la température est retrouvée chez tous nos patients. La fièvre a été médicalement retrouvée dans 8 cas (67%).

Les troubles neurologiques ont représenté le motif d'hospitalisation le plus fréquent (8 patients, 67% des cas), à type de coma aréactif (SG < 9, 2 patients), de troubles modérés de la conscience (GCS entre 9 et 14, 4 patients) et de convulsions fébriles(2 patients). Dans le reste des cas, il s'agissait de détresse respiratoire (3 patients, 25 %) et d'ictère fébrile (1 patient, 8 %)

Tableau III : Motifs d'admission au service de réanimation.

	N	%
Troubles neurologiques	8	67
Détresse respiratoire	3	25
Ictère fébrile	1	8

III- CRITERES DE GRAVITE :

Les scores de gravité non spécifiques en particulier Apache II et SAPS II étaient respectivement de 38 ± 7 et 35 ± 5 après 24 h d'hospitalisation.

L'analyse des critères de gravité de l'OMS au cours des 4 premiers jours d'hospitalisation en réanimation montre que chaque patient avait au moins l'association de 4 critères de gravité établis par l'OMS. Quatre patients (33 %) avaient présenté au cours de l'évolution une détérioration neurologique avec un coma profond (score de Glasgow moyen à 5 ± 2).

Trois patients (25 %) ont présenté une détresse respiratoire, dont un a évolué vers un SDRA authentique (avec $PaO_2/FiO_2 = 150 \pm 20$, des infiltrats radiologiques bilatéraux, sans signes d'insuffisance ventriculaire gauche).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) était observée chez 3 de nos patients (soit 25 %) et a nécessité le recours à l'EER chez 2 patients.

Une CIVD biologique était présente chez 1 seul patient (soit 8%) et s'est avérée symptomatique, marquée par des hémorragies digestives hautes à type de moelena et d'hématémèse, ayant nécessité plusieurs transfusions de culots globulaires.

Par ailleurs, nous avons noté un cas d'hypoglycémie (8 %), deux cas d'anémie sévère (Hb < 5 g/dl) (17 %) et deux cas d'acidose métabolique (17 %) avec un pH moyen de $7,15 \pm 0,6$. Une hyperparasitémie $\geq 4\%$ était observée chez tous les patients.

De même, 5 de nos patients étaient ictériques (42 %) (Ictère clinique et/ou biologique bilirubinémie > $50\mu\text{mol/l}$) et 5 patients ont présenté une dégradation de l'état hémodynamique avec une défaillance circulatoire majeure (42 %).

Aucun cas d'hémoglobinurie macroscopique n'était observé.

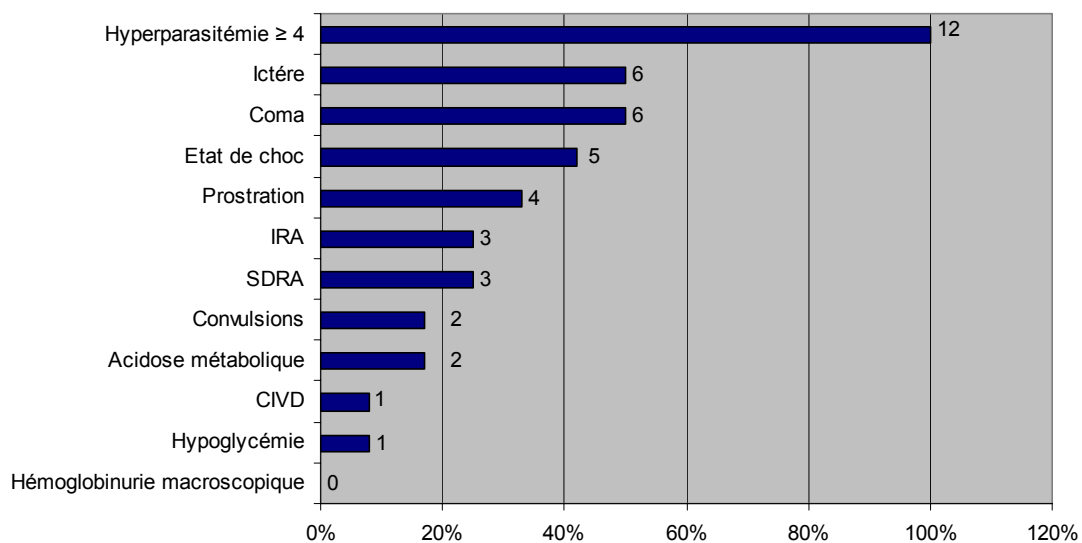


Figure 5 : Les critères de gravité OMS recensés à l'admission et au cours de l'hospitalisation.

IV- TRAITEMENT :

Le délai de la mise en route du traitement antipaludique était estimé à 5 ± 2 jours.

Le traitement était à base de quinine avec une dose de charge (DC) de 17mg/kg en quatre heures, puis relayé par une dose de 8mg/kg toutes les huit heures, jusqu'à négativation de la parasitémie qui était obtenue après 10 jours \pm 2 en moyenne.

La ventilation artificielle était entreprise chez 7 patients (58 %) : 6 comas profonds et 1 SDRA.

Le remplissage vasculaire et l'optimisation de la volémie étaient entrepris chez tous les malades, sous surveillance hémodynamique. Les amines vasoactives ont été indiquées chez 5 patients (42 %).

Dans 2 cas d'insuffisance rénale aigue, on a eu recours à l' EER (soit 17%).

Les anticonvulsivants (benzodiazépines, valproate de sodium, ...) ont été indiqués pour contrôler les convulsions chez 4 malades (33 %).

La transfusion de culots globulaires était indiquée chez 2 malades (17 %) pour maintenir un taux d'hémoglobine suffisant.

V- EVOLUTION DES MALADES AU SERVICE DE REANIMATION :

Chez certains patients, des manifestations graves n'ayant pas été observées au moment du diagnostic de paludisme grave, sont survenues au cours de l'évolution de ce même accès palustre. Certains étaient directement liés au paludisme et d'autres aux complications de la réanimation.

Les complications faisant partie de la définition OMS 2000 du paludisme grave survenues au cours de l'accès sont :

- Coma : 1 cas (8 %)
- Etat de choc : 4 cas (33 %) dont un dans le cadre d'une défaillance multi viscérale

- syndrome de détresse respiratoire aigue : 1 cas (8%)
- convulsion : 1 cas (8%)
- hypoglycémie : 1 cas (8%)
- acidose : 2 cas (17 %)
- insuffisance rénale aigue: 1 cas (8%)

La principale complication liée à la réanimation était la pneumopathie nosocomiale essentiellement aux bactéries à Gram négatif chez 2 patients soit 17% des cas (un cas à *Acinetobacter baumannii* et un autre cas à *Pseudomonas aeruginosa*).

Concernant la durée de séjour en réanimation, elle était en moyenne de 13 ± 5 jours.

L'évolution était fatale pour trois patients, soit un taux de mortalité de 25%.

Ces décès étaient liés à la défaillance multiviscérale (2 cas soit 17 %) et au SDRA (1 cas soit 8 %).

Tableau V : Traitements, évolution des malades

	N (%)
Traitement spécifique	
- Quinine intraveineuse	12(100%)
- Dose de charge	12(100%)
Délai de négativité parasitémie (survivants)	5-10 jours
Traitement non spécifique	
- Ventilation mécanique	07(58%)
- Amines vasopressives	5(42%)
- Epuration extra rénale	2(17%)
- transfusion	2(17%)
Pneumopathies nosocomiales	02(17%)
Durée de séjour	13 ± 5 j
Mortalité	3(25%)

Tableau VI : Principales caractéristiques des patients décédés.

Patients	Age	Prophylaxie	Retard diagnostic	Parasitémie	Durée de séjour	Cause de décès
1	32	Inadéquate	10 j	9 %	170 j	SDRA
2	38	Inadéquate	6 j	15 %	90 j	DMV
3	29	Inadéquate	7 j	12 %	67 j	DMV



DISCUSSION

I- Le PALUDISME AU MAROC :

Depuis des siècles, le Maroc, pays d'Afrique du Nord très riche en milieux aquatiques, a connu de grandes endémies meurtrières du paludisme, allant jusqu'à 30 % de mortalité dans certaines localités [5]. Pour faire face à cette situation, le Maroc, commença en 1912 la lutte contre le paludisme.

En 1919 fut créé le premier service de lutte antipaludique.

En 1928 et 1929, une épidémie massive compromet gravement les moissons sur tout le pays. A partir de cet épisode furent entrepris d'importants travaux d'assainissement autour des villes de Kenitra, Casablanca et Mekhènes.

De 1930 à 1934, des études paludimétriques permettent d'établir avec précision l'aire d'extension du paludisme [6].

En 1945, le paludisme reste localisé à la façade atlantique du Maroc : le long du littoral sévissait un « paludisme des marécages ». Parallèlement, au pied des montagnes on trouvait un « paludisme des sources et des émergences ». Entre ces deux bandes principales, quelques bandes transversales représentant le « paludisme d'irrigation » [6].

A la fin des années 40, la lutte antivectorielle, permettait une décroissance rapide du nombre des cas et leur redistribution en foyers dispersés.

A partir de 1960, le Maroc réoriente sa politique de santé en créant une infrastructure sanitaire de base polyvalente. En 1961, est créé le service central d'éradication du paludisme. En 1962, un accord est conclu avec l'OMS pour une pré-éradication du paludisme dans le pays.

Jusqu'en 1970, environ 600 000 habitants étaient protégés par des aspersion intra-domiciliaires de DDT.

La neutralisation des foyers a pu être maintenue jusqu'en 1978. A partir de 1979, d'anciens foyers se réactivent : Khémisset en 1979 (397 cas), Beni Mellal, Chefchaouen, Nador et El Hoceima (318 cas) en 1984, Larache en 1985 (713 cas). En 1986, la transmission est interrompue à Beni Mellal, El Hoceima et Nador, mais 597 cas sont encore notifiés à

Chefchaouen et Larache. En 1987 se réactivent aussi les foyers de Fès, Meknès, Khouribga et Tétouan (1287 cas). En 1988, outre les foyers déjà cités on assiste à la réactivation de nouveaux foyers à Taounate et Taza (550 cas), et à Settat, El Kelaa, Khénifra et Khémisset en 1989[6].

Pour les neuf premiers mois de 1990, 639 cas ont été notifiés. En 1995, 164 cas ont été notifiés et 102 en 1996, dont 57 cas locaux. « Les cas autochtones ont été enregistrés dans des microfoyers répartis dans le milieu rural des provinces d'El Hoceima, Taounate, Béni Mellal et El Kelaa ». En 1997, la transmission autochtone s'est maintenue au niveau de la province de Taounate, et deux foyers sont réapparus au niveau des provinces de Chefchaouen et de Khouribga indemnes depuis plusieurs années, le nombre de cas de paludisme en 1997 était de 125 dont 49 étaient importés de l'étranger [6].

Plasmodium vivax est quasiment la seule espèce parasitaire autochtone (aucune chimiorésistance à cette espèce n'a été décrite). Le dernier cas dû à *Plasmodium falciparum* remonte à 1974, mais des cas importés persistent [6].

Depuis 2005, aucun cas de paludisme autochtone n'a été dépisté au Maroc. Cependant, on constate une augmentation permanente des cas de paludisme importé (75 en 2007) [7].

En mai 2010, l'Organisation mondiale de la Santé a certifié le Maroc pays indemne de paludisme autochtone, attestant de l'éradication de cette maladie parasitaire et de la capacité du pays à maintenir cette élimination, grâce notamment à la vigilance des services sanitaires responsables de la lutte contre le paludisme.

Le 2 septembre 2010, le ministère de la santé marocain a confirmé 2 cas de paludisme à *P. falciparum* dans le quartier de Hay Hassani, à Casablanca (nord ouest du pays). Les investigations menées jusqu'à ce jour n'ont pu identifier d'autres cas suspects ni l'origine de la contamination n'a pu être identifiée. Des mesures de contrôle ont été prises par les autorités sanitaires [7].

II– PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME GRAVE :

Les grandes études cliniques des vingt dernières années, issues de travaux réalisés en Afrique subsaharienne et en Asie, ont permis de mieux comprendre les mécanismes conduisant à l'accès palustre grave [8]. Les principaux mécanismes pathogènes impliquent l'hôte et le parasite dans des interactions particulièrement complexes et souvent synergiques : séquestration des hématies parasitées qui adhèrent à l'endothélium vasculaire (cytoadhérence), réaction immunitaires et inflammatoires (réponse humorale), et dysfonction de l'hémostase [9, 10,11].

1– La cytoadhérence

La séquestration parasitaire dans le réseau vasculaire de l'hôte est essentiellement expliquée par le phénomène de cytoadhérence des hématies parasitées à la cellule endothéliale qui implique de multiples interactions *ligand* hématie – *ligand* endothélium. Les principaux *ligands* de la paroi des hématies parasitées sont les *P. falciparum erythrocyte membrane protein* (PFEMP) 1 et 2, des protéines riches en histidine (HRP), le *ring erythrocyte surface antigen* (RESA) et les rifines. Les principaux *ligands* de la surface endothéliale font partie de la superfamille des immunoglobulines (*integrin cellular adhesion molecule* [ICAM] 1, *vascular cell adhesion molecule* [VCAM] 1, *platelet endothelial cell adhesion molecule* [PECAM] 1), des glycoprotéines (CD36, sélectine E, thrombospondine, sélectine P) ou des glycoaminoglycanes comme le chondroïtine sulfate A [12, 13, 14].

Les hématies parasitées séquestrées obstruent partiellement les capillaires, réduisant ainsi le flux sanguin, notamment dans le cerveau. Ce phénomène est majoré par la diminution de la déformabilité des hématies parasitées et par la présence de rosettes (une hématie parasitée agglutine plusieurs hématies saines) [15,16]. Néanmoins, cette séquestration parasitaire ne semble que rarement arrêter complètement le flux sanguin, puisque, à la différence de

l'infarctus cérébral où l'ischémie est souvent irréversible, au cours du neuropaludisme la récupération est volontiers complète et l'ischémie cérébrale est rare. [17, 18]

2-Réponse humorale

Elle combine la réaction immunitaire et la réponse inflammatoire, ce qui correspond schématiquement à l'intense activation immunitaire induite par le parasite, impliquant les macrophages et les lymphocytes T. Il en résulte une augmentation franche du taux des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1, 6 et 8, *tumor necrosis factor* [TNF]) qui vont à leur tour activer les macrophages, stimuler fortement la cytoadhérence, favoriser la synthèse de radicaux libres et la libération in situ d'oxyde nitrique. Néanmoins, les taux de cytokines peuvent aussi être élevés au cours du paludisme simple à *P. vivax*, suggérant que ce mécanisme puisse contribuer à la gravité mais sans être à lui seul suffisant. Cette hypothèse est renforcée par l'absence d'effet net d'un traitement par les anticorps anti-TNF, par les corticoïdes ou par les immunomodulateurs au cours du paludisme grave [8, 10, 11,19].

3-Rôle des plaquettes et de la coagulation

Au cours du paludisme grave, la coagulation et les plaquettes sont activées. En revanche, la CIVD est rare. Les plaquettes sont fortement impliquées dans les interactions entre les hématies parasitées, les leucocytes et l'endothélium vasculaire [20, 21]. Certains auteurs ont même suggéré qu'elles assuraient le lien entre la cytoadhérence, la réponse humorale et les anomalies de la coagulation [10]. Toutes les cellules activées favorisent un orage de l'inflammation et de la coagulation, et contribuent à libérer des microparticules cellulaires dans la circulation. Les microparticules circulantes sont des marqueurs d'activation cellulaire dont la présence peut être induite par l'action de cytokines comme le TNF [11] ou par l'action proapoptotique des hématies parasitées. Ces microparticules circulantes peuvent conduire à l'activation des caspases, comme cela a été démontré chez la souris dans le mécanisme

responsable de la thrombopénie qui s'avère corrélée à une augmentation des microparticules circulantes d'origine plaquettaire [22]. La présence de microparticules circulantes d'origine endothéliale a été rapportée chez l'homme comme un facteur de gravité du paludisme avec composante neurologique et forte mortalité [23].

III- FACTEURS RESPONSABLES DE LA SURVENUE D'UN PALUDISME GRAVE :

Ces paramètres ne doivent pas être considérés individuellement, car bien souvent l'association de plusieurs facteurs favorisants (et/ou responsables) explique l'évolution pernicieuse. Certains d'entre eux sont cependant indispensables.

1- Séjour en zone d'endémie palustre (répartition géographique de *Plasmodium falciparum*) :

Le paludisme autochtone ou transfusionnel étant rare, un séjour en zone d'endémie est nécessaire afin de contracter la maladie. La répartition actuelle de *P. falciparum* est illustrée sur la figure 5.

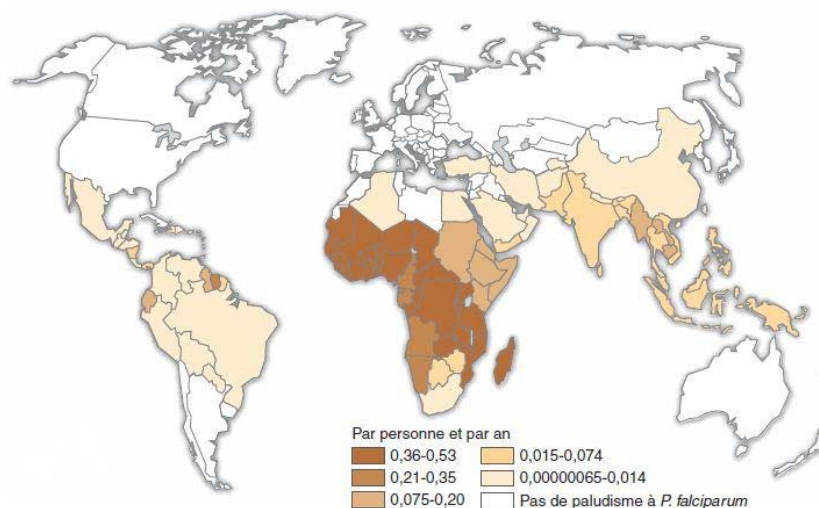


Fig. 5 : régions d'endémie palustre (d'après l'OMS 2010) (24)

2- Infection par le *Plasmodium falciparum* :

Le mécanisme suivant lequel le parasite à travers sa biodiversité, exprime des caractères cliniques différents, a été de nombreuses fois suspecté. En partant de ce principe, la pathogénèse pourrait être liée à l'hétérogénéité de virulence entre les diverses souches de *P falciparum*. Il est en effet licite de penser qu'une grande variabilité génotypique et phénotypique telle qu'elle est constatée pour *P falciparum*, puisse être à l'origine d'un spectre de formes cliniques larges. Cette notion de virulence s'apparenterait ainsi à celle que l'on peut observer dans les domaines de la bactériologie ou de la virologie. Bien qu'aucun facteur de virulence (ou de pathogénicité) n'ait clairement été identifié. [25, 26,27]

3- Facteurs liés à l'hôte :

3- 1 Rôle de l'immunité :

L'état immunitaire constaté entre un sujet autochtone vivant en zone de transmission intense et stable de la maladie, et un voyageur qui n'a jamais été exposé au parasite diffère largement. L'immunité acquise résulte d'un processus lent et progressif. Elle est incomplète et de type non stérilisant. Elle est labile, disparaissant lentement à l'arrêt de l'exposition. Les sujets neufs tels les enfants autochtones ou les sujets transplantés ne peuvent se défendre du protozoaire. Cet état immunitaire ne s'installe qu'au prix d'une infection régulière et répétée. En zone d'endémie, on admet qu'il faut atteindre l'âge de 4 à 5 ans, pour que les enfants soient porteur d'une résistance relative, dont le caractère incomplet a justifié le terme de « prémunition ». Les sujets prémunis ne sont pas à l'abri des réinfections, mais leur parasitémie modérée, devient cliniquement muette ou peu bruyante; le paludisme grave est exceptionnel. Cet état pauci symptomatique ne persiste que grâce aux réinfections et peut disparaître en un à deux ans si le sujet quitte la zone d'endémie (ou se soumet à une chimioprophylaxie rigoureuse). L'immunité acquise limite la multiplication du parasite. Elle est spécifique de l'espèce

plasmodiale et peut-être de souche. Le rôle des mécanismes humoraux a été clairement démontré en protégeant des sujets neufs par transfert passif de sérum immun [28] ; de la même façon, les mères prémunies transmettent in utéro des immunoglobulines G à leur enfant qui est ainsi protégé pendant les 3 à 4 premiers mois de la vie.

Le rôle de l'immunité cellulaire est aussi important ; elle intervient entre autre pour promouvoir la réponse humorale. La coopération entre cellules monocytaires et anticorps spécifiques joue un rôle essentiel dans l'élimination des hématies parasitées et la phagocytose des mérozoïtes libres chez les sujets prémunis. Cette prémunition représente une véritable « tolérance » vis-à-vis des substances antigéniques exprimées par le parasite. Bate et Playfair ont démontré que les infections successives induisent progressivement une plus faible libération en cytokines [28, 29].

On comprend ainsi pourquoi un sujet non-immun est un sujet à risque de paludisme grave. Cependant, les études cas/témoins effectuées jusqu'à ce jour n'ont pas permis de mettre en évidence un taux d'anticorps spécifique plus faible chez les patients atteints de paludisme grave par rapport à ceux présentant des accès paroxystiques simples. Ils n'en reste pas moins que les personnes avec un statut immunitaire peu développé ou diminué sont plus à risque de paludisme grave comme nous le verrons plus loin. Néanmoins, des études récentes suggèrent que l'immunité contre les formes graves non neurologiques pourrait s'acquérir rapidement, après un à deux épisodes infectieux [30].

3-2 Rôle des traits génétiques :

La coïncidence géographique entre la prévalence élevée de certaines anomalies génétiques et l'endémie a suggéré un rôle protecteur de ces traits contre la malaria sévère. Cette hypothèse a été confirmée pour la drépanocytose, l' α -thalassémie, le groupe sanguin O, et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [31]. De même les sujets porteurs des antigènes HLA Bw53 ou DRw13 ont moins de risque de développer un accès grave. A l'inverse, les sujets porteurs de certains variants codant pour l'expression de cytokines comme le TNF

(allèle TNF-308A et neuropaludisme ; allèle TNF-238A et anémie grave), ou pour un récepteur endothélial impliqué dans la cytoadhérence des globules rouges infectés comme l'ICAM-1, ainsi qu'au niveau du récepteur TLR-4 impliqué dans l'inflammation ont une probabilité plus élevée d'être atteints de paludisme grave [30, 32, 33, 34]. Cela souligne que la susceptibilité génétique du paludisme grave est complexe et hétérogène, impliquant vraisemblablement plusieurs gènes. Par ailleurs, des études familiales menées récemment suggèrent un rôle prépondérant de la région 5p31-q33 dans le contrôle de la parasitémie [35].

4- Augmentation des résistances médicamenteuses :

L'espèce plasmodiale la plus fréquente, *P.falciparum*, responsable du paludisme grave est la principale concernée par la chimiorésistance. A partir de 1960, l'apparition de souches résistantes à la chloroquine a été rapportée en Asie du Sud-Est et en Colombie. Cette résistance s'est étendue de façon rapide et touche en particulier une grande partie de l'Afrique, continent largement pourvoyeur de cas de paludisme grave d'importation. Une illustration de la chloroquinorésistance est faite dans la figure 6. Les mécanismes de chimiorésistance opposés par le parasite aux antipaludiques commencent à être mieux connus. Ils sont complexes, généralement associés à des mutations chromosomiques. La génétique des populations parasitaires, abordée depuis le début des années 1990, devrait éclairer l'épidémiologie de la chimiorésistance. On suppose une forte variation de la fréquence allélique dans la phase initiale de sélection de mutants par la pression médicamenteuse, un équilibre de sélection/mutation variable selon la taille des populations, des brassages faibles dans les îles ou élevés dans les populations denses d'Afrique. Il faut rappeler que trois populations (homme, anophèle, *Plasmodium*) sont en interaction, que tous les stades parasitaires évoluant chez l'homme sont haploïdes et que la recombinaison méiotique survient chez le moustique. [36,37]

4-1- Résistance à la chloroquine et aux lysosomotropes :

L'activité la plus spectaculaire de la chloroquine est sa capacité à se concentrer à partir de niveaux nanomolaires hors du parasite jusqu'à des niveaux millimolaires dans la vacuole digestive du trophozoïte érythrocytaire (lysosomotropie). C'est à ce niveau qu'elle inhibe la digestion de l'hémoglobine et qu'elle se fixe à l'hématine. Le mécanisme moléculaire de la chloroquinorésistance n'est pas encore élucidé. La caractéristique commune des isolats résistants est une altération de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive. Les théories dominantes suggéraient que ces défauts d'accumulation étaient dus à une altération des gradients de pH et/ou de la perméabilité membranaire en conséquence d'un mécanisme d'efflux. Il apparaît maintenant que la chloroquinorésistance implique une captation diminuée de la molécule. Une spécificité structurale élevée de l'accumulation de médicaments est observée, ce qui implique le rôle soit d'un transporteur perméase spécifique soit d'une molécule associée à l'hématine dans la vacuole digestive.

Cette découverte a abouti à la localisation dans la membrane de la vacuole digestive de *P. falciparum* d'une protéine, Pgh1, analogue aux P-glycoprotéines surexprimées dans les cellules cancéreuses où elles fonctionnent comme des pompes expulsant les médicaments cytotoxiques.

Des études récentes ont démontré que les mutations au niveau du gène PfMDR1 sont responsables d'une résistance à la chloroquine et à plusieurs antimalariques. [38]

4-2- Résistance aux antifoliniques et autres antimétabolites :

Les mutations ponctuelles du gène de PfDHFR sont les bases moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine et au cycloguanil comme nous l'avons précédemment vu. Les isolats de *P. falciparum* provenaient d'échecs prophylactiques du proguanil ou d'échecs thérapeutiques de la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) présentent une résistance *in vitro* à la fois au cycloguanil et à la pyriméthamine. La substitution S108N est la mutation primaire associée à la résistance à la pyriméthamine ou au cycloguanil en Afrique et en

Asie du Sud-Est. En Amérique du Sud, on rencontre également la substitution S108T. Les mutations additives les plus fréquentes étaient N511 et C59R. Dans des conditions physiologiques, la concentration sanguine en folates peut influencer l'effet de la sulfadoxine, ceci pouvant expliquer des échecs du SP sur des isolats de *P. falciparum* avec la seule mutation S108N sur PfDHPS. Il a été initialement évoqué que des mutations sur le gène de la dihydroptéroate synthétase (PfDHPS, la cible des antifoliques) pourraient être responsables de la résistance à la sulfadoxine. Effectivement, des mutants PfDHFR sont sélectionnés durant un traitement SP. L'atovaquone, dont la cible est supposée être le cytochrome b dans la voie métabolique des pyrimidines, est, en association avec le proguanil, disponible pour le traitement du paludisme. Comme pour les antifoliques, l'utilisation de l'atovaquone non associée contre *Plasmodium falciparum* sélectionne rapidement des mutants résistants. [39]

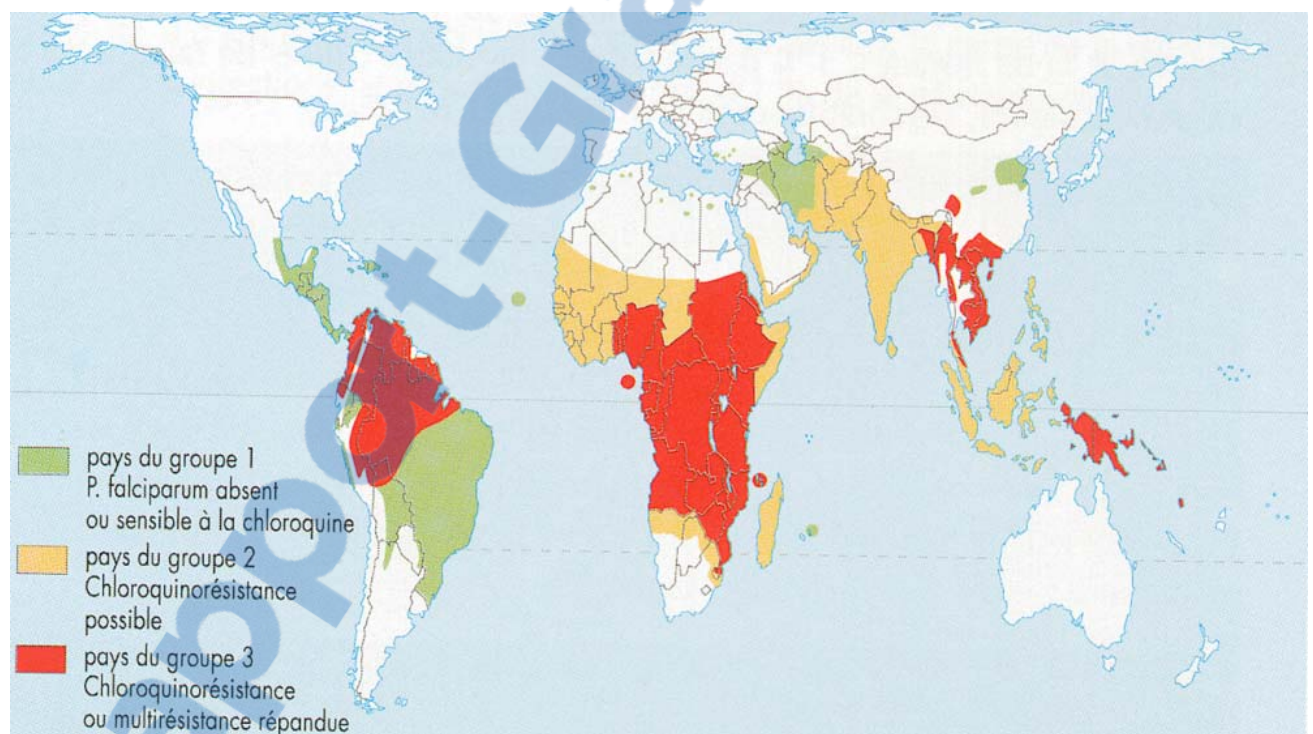


Fig. 6 : la prévalence de la chloroquinorésistance (D'après l'OMS 2010) (24)

5- Retard du diagnostic et du traitement :

Le délai de diagnostic du paludisme grave d'importation représente le temps qui s'écoule entre le retour du voyage et la confirmation parasitologique. Les causes de ce retard sont la négligence des patients ou de leurs entourages et parfois les erreurs diagnostiques devant les formes atypiques. En effet plusieurs patients présentant un syndrome fébrile avec des troubles mineurs de la conscience (désorientation, obnubilation) et qui ne consultent pas ou consultent tardivement dans les services des urgences peuvent être l'objet d'un retard de diagnostic et de mise en route du traitement spécifique du paludisme grave.

Le délai du recours aux soins correspond au temps écoulé entre l'apparition des signes et l'établissement du diagnostic.

Le diagnostic et le traitement précoce de l'accès palustre restent les seuls garants d'une évolution favorable [40].

6- Non respect des règles de chimioprophylaxie :

Seule une chimioprophylaxie bien conduite et des mesures de protection contre les piqûres de l'anophèle permettent d'éviter la survenue de paludisme grave. Néanmoins aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale du *P. falciparum*.

Toutefois, plusieurs études ont montré que la plupart des cas de paludisme grave surviennent chez des patients n'ayant adopté aucune mesure préventive contre les piqûres de l'anophèle et/ou n'ayant pas reçu de chimioprophylaxie adaptée [40,41]. On comprend donc qu'il y a beaucoup de progrès à faire pour favoriser l'accès aux conseils et à l'information concernant les voyages en zone d'endémie.

IV- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES PATIENTS :

Les données épidémiologiques au Maroc font état de 100% de contamination en Afrique Subsaharienne [42]. En effet, tous nos patients ont contracté la maladie sur le continent africain dans la zone intertropicale en RDC, en côte d'Ivoire et au Mali.

La prédominance masculine notée dans notre étude est liée au type de recrutement au sein de la collectivité militaire, dominé essentiellement par une population masculine.

L'âge moyen de nos patients ($30 \text{ ans} \pm 5$) est inférieur à celui rapporté dans l'étude marocaine de Chara et all. (42 ± 4) [43] et à celui retrouvé dans une étude française : (44 ans) [44], mais reste comparable à celui observé dans l'étude rapportée par Bruneel et all. (36 ans) [14].

Comme dans la plupart des études rapportées sur le paludisme d'importation les aspects épidémiologiques les plus souvent associés à la survenue d'une forme grave au cours du paludisme d'importation sont le statut non immun des patients, l'absence d'une chimioprophylaxie appropriée et le retard diagnostique. [43, 44, 45,46].

Tous nos patients étaient d'origine marocaine, sans antécédent de séjour en zone d'endémie palustre. Ils sont donc non immuns et à haut risque de contracter une forme grave potentiellement mortelle [47,48]. Cette constatation renforce la thèse selon laquelle une protection immunitaire, même partielle, est acquise chez les sujets ayant vécu de nombreuses années au contact du parasite sans chimioprophylaxie. Il semble que même si une part importante de l'immunité antipalustre est perdue en quelques années d'absence d'exposition à l'infection plasmodiale, une immunité résiduelle persiste plusieurs dizaines d'années, peut être toute la vie, particulièrement celle qui protégerait contre les formes graves du paludisme [49].

En 1992, Lewis a montré la relation entre l'origine ethnique et le développement des formes graves de paludisme. D'après ses résultats, les patients adultes d'origine africaine, même s'ils ne prennent pas de traitement prophylactique, ont moins de risque de développer une

forme grave de paludisme, même s'ils résident depuis plusieurs années en dehors d'une zone d'endémie palustre, ce qui leur fait perdre une partie de leur immunité anti-palustre [50].

S'agissant du protocole de chimioprophylaxie suivi, 33% de nos patients avaient déclaré suivre une chimioprophylaxie correcte. Il est à noter que depuis janvier 2003, un protocole à base de méfloquine pendant une durée de 3 à 9 mois a été adopté chez les militaires en mission humanitaire en Afrique subsaharienne. Cette attitude différente des recommandations, est guidée par l'expérience marocaine encourageante acquise lors de la mission au RDC [51]. L'absence de chimioprophylaxie ou une chimioprophylaxie inadaptée sont des facteurs de risque reconnus d'évolution vers une forme grave de paludisme [43,50,52]. En effet, dans notre étude, 67 % des patients n'avaient pas pris de chimioprophylaxie ou avaient une chimioprophylaxie inadéquate en raison d'un arrêt trop précoce et/ou d'une prise irrégulière. Ce taux est inférieur à ceux rapportés dans les études de Brunnel et al [45] et de Chara et al [43] qui rapportent des taux respectivement de 96% et de 100 % de patients qui n'avaient pas pris de chimioprophylaxie ou avaient une chimioprophylaxie inadéquate en raison d'un arrêt trop précoce et/ou d'une molécule inadaptée à la zone visitée.

La durée moyenne du séjour en zone d'endémie de nos patients était de 9,2 mois (02 jours à 14 mois), plus longue que celle rapportée dans l'étude de Chara et al. (90 jours) [43] et dans d'autres séries de grande ampleur (11 à 15 jours (02 à 73 jours) [45], 29 à 36 jours pour le CNRMI (1997 et 1998) [53].

Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des premiers symptômes dans notre étude était de 21 jours \pm 2 jours, comparable aux données de la littérature [44, 54, 55,56].

Le délai de prise en charge qui correspond au retard thérapeutique était en moyenne 5 ± 2 jours, inférieur à celui rapporté par Chara et al.: 9 ± 2 jours, mais comparable aux données de la littérature qui retrouvent 4 à 5 jours pour le CNRMI et 5 jours pour Brunnel et al. [45,54].

Le retard diagnostique est la troisième caractéristique épidémiologique associée à un plus fort risque de développer un paludisme grave. Il a été rapporté que même dans les conditions les plus défavorables, aucun accès palustre du à *P. falciparum* n'évoluait vers un accès grave s'il était traité dès les premiers signes de l'accès palustre simple et à l'inverse, un accès palustre à *P. falciparum* non traité pouvait évoluer vers une forme grave de paludisme dans les 36 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes. [57,58]

V- LE PALUDISME GRAVE EN REANIMATION :

La définition de critères stricts imposant le transfert sans délai en unité de réanimation est essentielle pour tout médecin réanimateur prenant en charge un paludisme à *P. falciparum*.

1- les critères du paludisme grave de l'OMS :

L'OMS a défini en 1990 le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères dits majeurs [59]. Dans cette définition, des critères mineurs ne permettant pas à eux seuls de parler de paludisme grave mais devant inciter à la vigilance étaient également définis.

En 2000, de nouveaux critères ont été édités par l'OMS [60]. Ces critères sont de deux types, cliniques et biologiques, la notion de critères mineurs disparaissant « Annexe1 ».

2- Les critères du paludisme grave de l'OMS de 2000 sont ils adaptés à la réanimation ?

Par rapport à ceux de 1990, les critères de l'OMS de 2000 ont l'immense avantage pour un médecin ne disposant pas d'un laboratoire très étoffé de permettre le diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques. Ils intègrent par ailleurs tous les troubles

de la conscience quelle que soit leur profondeur, ainsi que la présence d'un ictère. Cependant sont-ils pour autant synonymes de « paludisme de réanimation » ?

Compte tenu de ces données et d'une revue de la littérature récente sur le paludisme grave d'importation, la révision 2007 sous forme de Recommandations pour la pratique clinique (RPC 2007) de la conférence de consensus française de 1999, consacrée au paludisme d'importation à *P. falciparum*, a pu aboutir à l'élaboration d'une définition du paludisme grave d'importation de l'adulte d'utilisation plus adaptée à la prise en charge des patients dans un contexte non endémique. [4] « Annexe 3 ».

3- Les critères de paludisme grave en réanimation :

Les critères de gravité d'un état septique sont aspécifiques. Ils traduisent le passage d'une réaction inflammatoire adaptée ou sepsis à une réaction inflammatoire inadaptée ou sepsis grave [61]. Dans le cadre du paludisme, ils correspondent au passage de l'accès palustre simple au paludisme grave. Communs à tous les états septiques, ils se traduisent par une ou plusieurs dysfonctions d'organe et apparaissent parfois après disparition de l'agent infectant de l'organisme. Au cours du paludisme à *P. falciparum*, il faut par ailleurs individualiser des critères spécifiques qui sont la traduction de dysfonctions métaboliques directement liées à la présence du parasite dans l'organisme.

Les critères de l'OMS de 2000 qui correspondent à une dysfonction métabolique (acidose métabolique, hyper- lactatémie, hypoglycémie) sont pertinents. En revanche, ceux traduisant une dysfonction d'organe sont souvent flous et peu adaptés à la réanimation, en particulier pour ce qui concerne les troubles de la conscience, les perturbations ventilatoires et hémodynamiques et les anomalies de l'hémostase [62].

4- Les aspects cliniques

Par analogie aux critères de sepsis grave utilisés dans le cadre de la pathologie bactérienne qui n'exigent pas d'identifier formellement l'agent bactérien en cause au moment de son apparition [61], on pourrait définir le paludisme grave de réanimation comme la présence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe et/ou d'une ou plusieurs dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *P.falciparum* dans le sang, retrouvé soit au moment du diagnostic soit antérieurement. Ces critères sont présentés dans « Annexe 3 ».

4-1- Le Syndrome infectieux :

Ce syndrome qui caractérise l'accès palustre simple et qui traduit le réponse inflammatoire de l'organisme à l'agent parasitaire dure 5 à 10 jours et suit une période d'incubation habituellement de 9 à 14 jours Il est non spécifique avec frissons, hyperthermie, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée. Il est souvent absent lors de l'admission en réanimation, en raison d'un traitement antiparasitaire déjà instauré, ou d'un traitement symptomatique l'ayant décapité [47].

4-2- Les dysfonctions d'organes

Ce sont elles qui motivent l'admission en réanimation, traduisant toujours le passage de l'accès palustre simple au paludisme grave.

4-2-1- La défaillance neurologique :

La défaillance neurologique est la manifestation clinique la plus fréquente du paludisme compliqué en zone impaludée [63] et en zone non endémique [44, 45,64].

En effet, dans notre série, le motif d'admission en réanimation était l'atteinte neurologique pour plus de la moitié de nos patients (67%),rejoignant ainsi les résultats

rapportés par Chara et al (70%), et ceux rapporté par Corne et al dans une étude française portant sur 32 cas (69%) [43,44].

Quatre des 12 patients (33%) présentant une prostration à l'admission, ont évolué vers un coma, la variabilité et la profondeur des troubles de la conscience ont été soulignées par plusieurs auteurs. Saïssy et al ont rapporté qu'un état d'obnubilation, un coma vigile, un état délirant sont aussi fréquent qu'un véritable coma dans le paludisme d'importation [47].

Dans notre série, le coma a été observé chez 2(17 %) patients à l'accueil et chez 4 (33%) autres patients au cours de l'évolution, correspondant à un total de 6 patients (50 %).ces chiffres sont comparables à ceux rapportés dans l'étude faite par Chara et al. (50%) à Casablanca [43] et aussi comparables aux chiffres rapportés dans différentes séries réalisées chez le sujet non immun (39à 41%) [65,66]. Cependant, si le coma accompagne souvent les cas les plus graves, il est rarement la cause du décès chez l'adulte [65, 67]. D'ailleurs, dans notre étude, les décès sont imputables à un état de choc (2 cas) et un SDMV (1 cas), non pas au coma lui-même.

En conclusion, la présence de troubles modérés de la conscience doit alerter le clinicien sur le risque d'aggravation neurologique et impose donc une surveillance continue. Il faut noter aussi que le critère « coma » apparaît comme très pertinent à la fois sur le plan diagnostique et surtout pronostique, quelque soit le statut immunitaire de la population concernée (semi ou non-immune), comme a rapporter Bruneel et al.[14]

4-2-2 Les convulsions :

Les convulsions sont habituellement généralisées, mais des crises de type jacksoniennes ou partielles focalisées sont observables. [68]

Dans notre expérience, 2 cas (soit 12%) de crises convulsives généralisées et répétées ont été observés. Ce critère est assez rare chez l'adulte dans le paludisme d'importation (1% Bruneel et Hochequeue [14,45] et sans valeur pronostique. En dehors de l'hypoglycémie ou d'une cause comitiale iatrogène, elles s'intègrent dans l'atteinte neurologique globale.

4-2-3 La défaillance cardio-circulatoire :

Le collapsus circulatoire avec des chiffres tensionnels systolique < 80mmHg peut, comme l'atteinte cérébrale, rénale et pulmonaire, survenir à tout moment dans l'évolution du paludisme grave, même dans les jours suivant le début du traitement par quinine. Il se manifeste par une cyanose et une froideur des extrémités, voire des marbrures, et par des signes d'hypoperfusion d'organes consécutives à la défaillance vasculaire. [69]

Cinq de nos patients (42 % des cas), ont présenté un état de choc au cours de l'évolution du choc palustre grave. Dans l'étude de Chara et al, la fréquence de ce critère était de 50% des cas [43], et dans l'étude de Bruneel et al, elle était de 22 % [64].

Avec un taux de mortalité de 67% (2/3), ce critère a une forte valeur pronostique péjorative [63], et sa mortalité rejoint celle du choc septique bactérien, qui est à l'heure actuelle supérieure à 50 % [70, 71]. Le choc palustre est presque constamment associé à d'autres défaillances d'organes (SDRA, insuffisance rénale oligoanurique, désordres métaboliques) réalisant un tableau de défaillance multiviscérale. Il montre un profil hémodynamique hyperkinétique et vasoplégique similaire à celui du choc endoxémique [71].

Lorsque le bilan bactériologique est négatif, le parasite peut être retenu comme seul responsable de la défaillance circulatoire. *P. falciparum* synthétise une glycoprotéine qui possède des propriétés analogues à celles des endotoxines bactériennes, à l'origine d'une réaction inflammatoire généralisée de l'hôte. Comme pour l'atteinte cérébrale, de nombreuses études insistent actuellement sur le rôle de la production de cytokines dans les manifestations générales du paludisme compliqué [72, 73]. Une corrélation entre les concentrations excessives de TNF et défaillance multiviscérale a été démontrée, Cette surproduction de TNF serait liée à l'activation des lymphocytes T par des phospho-antigènes libérés par les schizontes rompus. Les données les plus récentes suggèrent qu'un déséquilibre entre cytokines pro et anti-inflammatoires, et notamment un déficit en IL-10, serait à l'origine de la gravité de l'anémie, de l'insuffisance rénale et de la défaillance hémodynamique. [73]

Le paludisme grave s'accompagne d'un état d'immunosuppression qui contribue à la survenue et à la gravité des co-infections, d'origine nosocomiale [64]. A un dysfonctionnement immunitaire majeur s'ajoute une saturation du système macrophagique, monopolisé par *P. falciparum*, qui devient incapable d'assurer une clairance bactérienne suffisante [64]. Une défaillance circulatoire dans un contexte palustre doit donc immédiatement faire instaurer une antibiothérapie à large spectre [71]. La fréquence des surinfections bactériennes documentées au cours du paludisme grave importé avec choc est de 50% environ [64,72, 73]. Elle était de l'ordre de 12 % dans notre étude. Il s'agissait de 2 patients sous ventilation mécanique qui ont présenté au cours de l'évolution des pneumopathies nosocomiales à bacilles Gram négatif (1 *Acinetobacter baumannii*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*).

En conclusion, l'état de choc palustre est un facteur de gravité essentiel, dont le pronostic reste parmi les plus sombres même lorsque toutes les techniques actuelles de réanimation sont disponibles. De même que l'acidose et le SDRA, il peut survenir à tout moment durant les premiers jours. Sa physiopathologie et sa symptomatologie se confondent avec celles du choc septique d'origine bactérienne dont il faut craindre l'éventualité.

4-2-4 La défaillance respiratoire :

Dans le texte de l'OMS, ce critère n'est pas précisément défini, se traduit par de grandes variations d'interprétation puisqu'il englobe la simple surcharge alvéolaire radiologique comme le SDRA du paludisme. Il est difficile de faire la différence entre un œdème de surcharge iatrogène ou une pneumopathie d'inhalation, et l'atteinte pulmonaire spécifique du parasite. Toutefois, la défaillance respiratoire est fortement associée aux formes les plus graves de l'accès pernicieux [64, 71,72, 74].

Dans notre étude 3 patients ont présenté initialement une détresse dont un seul a évolué vers le SDRA, alors que cette incidence était de 30 % dans l'étude de Chara et al. [43], et de 11 % dans la série de Bruneel et al) [64].

Le SDRA survient le plus souvent au deuxième ou troisième jour du traitement d'un paludisme grave chez des patients à forte parasitémie, en insuffisance rénale et en acidose métabolique. Ceci rejoint notre étude ; puisque parmi les trois patients qui avaient une atteinte pulmonaire, le patient qui avait évolué vers le SDRA, avaient tous ces facteurs favorisants.

Malgré les progrès de réanimation, notamment la ventilation mécanique avec pression positive en fin d'expiration, le pronostic du SDRA reste très sombre [75].

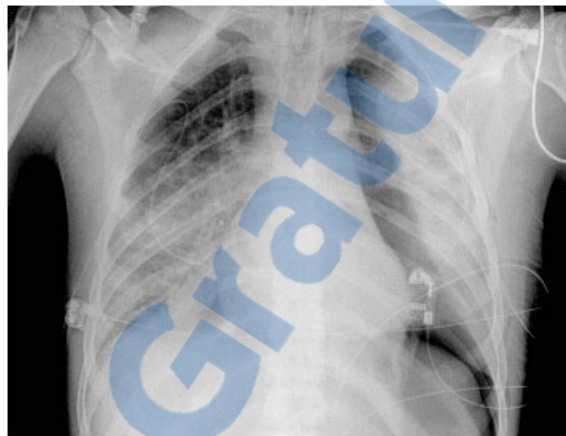


Fig. 6 : Radio thorax d'un patient qui a présenté un SDRA au cours du paludisme grave.

4-2-5 L'insuffisance rénale aiguë (IRA) :

L'IRA peut être définie par une créatininémie supérieure à 265 $\mu\text{mol/l}$ (ou 30mg/l) ou urée sanguine >17 mmol/L avec une diurèse des 24 heures inférieure à 400 ml. [76]

L'IRA fonctionnelle cédant à la réhydratation est constante. Une insuffisance rénale aiguë organique oligoanurique est plus rare, bien que sa fréquence semble en progression [77,78]. De type tubulo-interstitiel, elle est probablement multifactorielle, faisant intervenir : la cytoadhérence, un état de choc, une hémolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une rhabdomyolyse. Cette insuffisance rénale aggrave et prédispose à l'œdème pulmonaire et contribue à l'acidose en compromettant la production de bicarbonates et l'élimination des lactates [79 ,80].

L'insuffisance rénale est observée dans 20 % à 60 % des cas de paludisme grave selon les différentes études [45,46). Elle a été notée avec une incidence de 25 % (3 cas) dans notre série, de 30 % pour Chara et al. [43] et de 50 % pour Bruneel et al. [55]).

Deux des 3 patients de notre série étaient oligoanuriques et ont bénéficié d'une hémodialyse intermittente. Dans ce cadre, plusieurs études ont montré la supériorité de l'hémodialyse par rapport à la dialyse péritonéale en réduisant le taux de décès de 75 % à 26 % en utilisant l'hémodialyse plutôt qu'une dialyse péritonéale [48].

4-2-6 Le syndrome hémorragique/ CIVD :

Dans la nouvelle définition du paludisme grave rédigée par l'OMS selon le consensus de révision de 2007, un saignement, quelque soit son importance, est considéré comme un critère de gravité même sans signe de CIVD associé. Toutes les publications soulignent actuellement la rareté des hémorragies dans le paludisme grave (généralement <10 %) [4, 55, 56,57], événement également peu observé chez nos patients puisque un seul patient avait présenté un syndrome hémorragique à type d'hémorragie digestive haute.

4-2-7 L'ICTÈRE :

L'ictère est une manifestation fréquente de l'accès palustre simple comme compliqué : 50 % dans l'étude de Chara [53], 54% des cas dans la série de Bruneel [45] et 50% des cas dans notre série. L'hémolyse seule ne peut être responsable de concentration de bilirubine aussi élevées, et il faut lui associer des perturbations hépatiques probablement d'origine ischémique. [4]

L'ictère s'intègre dans un contexte de gravité indiscutable lorsqu'il correspond à une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/l}$ puisqu'il est alors fréquemment associé à une insuffisance rénale et à des perturbations hépatiques [72,76]. Néanmoins, dans le paludisme autochtone comme importé, ce critère ne possède pas en soi de valeur pronostique particulière [45,63, 64].

4-2-8 L'ACIDOSE SANGUINE :

Elle est définie par un pH artériel inférieur à 7,35 ou une concentration plasmatique de bicarbonates inférieure à 15mmol/l. Pratiquement constante, une acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic. Il s'agit essentiellement d'une acidose lactique par anoxie tissulaire, la part des lactates libérés par le métabolisme anaérobie parasitaire et érythrocytaire, apparaissant limitée [76]. Le rôle de l'insuffisance rénale aiguë n'est pas négligeable chez l'adulte [68 ,69]. L'hyperlactatémie est un élément important du paludisme compliqué, témoin de la souffrance des tissus et de leur métabolisme anaérobie. [81,82]

Deux de nos patients (soit 17%) présentaient au cours de l'hospitalisation une acidose sanguine avec un pH <7,15. La littérature la considère comme étant un critère pronostique pertinent en zone d'endémie comme pour les cas de paludisme importé [83]. Précisons que ce paramètre est presque toujours présent dans la forme « SDM » de la maladie et qu'il doit faire discuter une infection bactérienne associée [45,71].

L'acidose doit inquiéter le clinicien, même débutante. En effet, l'étude de Vachon a montré qu'il existe une relation linéaire entre le risque de décès et la décroissance du pH [47].

4-2-9 L'HYPOGLYCÉMIE :

L'OMS l'a définie pour des valeurs de la glycémie inférieure à 2,2 mmol/l soit 0,4g/l.

La fréquence de ce critère dans le paludisme grave est rare selon le rapport de l'OMS (2007) et selon Bruneel et al. Qui rapporte une fréquence de 3% chez l'adulte [4].

Un cas (soit 8% des cas) d'hypoglycémie < 2,2 mmol/l a été relevé au cours de notre étude, après 3 jours de traitement par la quinine en perfusion, et rentre donc probablement dans le cadre d'un effet secondaire du traitement par la quinine que d'une complication du paludisme lui-même. En effet, l'hypoglycémie complique le paludisme dans trois situations différentes pouvant néanmoins se chevaucher :

- chez les patients recevant un traitement par quinine : la quinine induit un hyperinsulinisme, en particulier chez la femme enceinte (il en est de même pour la quinidine). Il

faut donc y penser quand l'état de conscience se dégrade brutalement après la mise en route d'un traitement par quinine. [57]

- chez la femme enceinte : l'hypoglycémie peut être identifiée avant tout traitement par quinine lors de la gestation dans la moitié des cas. Elle est symptomatique ou non. Lorsque la patiente est traitée, le risque d'hypoglycémie survient préférentiellement au cours du deuxième ou troisième mois de grossesse. Par ailleurs, l'hypoglycémie quinino-induite persiste plusieurs jours après le post-partum. [69]

- En cas de paludisme grave : elle est alors de mauvais pronostic quand elle est associée à des troubles neurologiques, à l'anémie sévère, à l'ictère, à une forte parasitémie et à l'acidose lactique, et ce, avant traitement par quinine et sans hyperinsulinémie.

En pratique son installation brutale et la difficulté d'un diagnostic clinique chez des patients comateux imposent des apports glucidiques systématiques et surtout une surveillance régulière de la glycémie [26].

4-2-10 L'HYPERPARASITEMIE :

L'hyperparasitémie était présente chez tous nos malades, mais ne représentait en aucun cas le seul critère de gravité. si l'hyperparasitémie est un reflet certain du retard thérapeutique, sa signification pronostique est exclue par plusieurs études [43, 44, 46,69].

Par ailleurs, ces mêmes études ont relevé que la majorité des patients dont l'évolution a été péjorative avaient au moment de leur aggravation des parasitémies identiques ou en baisse comparées à celle de l'admission. Cette constatation peut s'expliquer par le fait que, au moment des signes cliniques d'extrême gravité, tous les parasites soient séquestrés au niveau périphérique dans les organes vitaux [84,85].

4-2-11 L'Anémie profonde :

L'OMS la définit pour un taux d'hémoglobine < 7g/dl. [69]

Elle est obligatoire au cours du paludisme grave, s'expliquant par une hémolyse et une mauvaise régénération médullaire. Elle est en règle modérée, avec hyperleucocytose modérée, parfois leucopénie. Elle a cependant tendance à s'aggraver durant l'évolution du fait de l'hémolyse persistante et de la fragilisation des hématies. [69]

Seuls deux patients dans notre série (soit 12 % des cas) ont présenté une anémie sévère inférieure à 5 g/dl, ce critère est rare chez l'adulte plus encore chez les sujets non immuns qui n'ont pas d'anémie préexistante [86], avec une fréquence régulièrement inférieure à 10% dans les différentes études : Chara et al l'ont observée dans 10 % [53] et Bruneel et al. L'ont observée dans 8,5% des cas [55].

4-2-12 L'hémoglobinurie macroscopique :

Aucun cas d'hémoglobinurie n'a été constaté dans notre étude. En effet ce critère est exceptionnellement décrit dans la littérature dans l'accès palustre grave [25,43, 44, 46, 87,88]. Cependant, dans le sens où toute hémolyse provoque un quelconque degré d'hémoglobinurie, il est logique et courant de l'observer à minima. Ce critère, n'a donc que peut d'intérêt dans la définition du paludisme grave. . [4, 69,89]

VI- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME GRAVE :

Aucun élément clinique du paludisme n'est spécifique et il est donc primordial de confirmer le diagnostic par la mise en évidence biologique du parasite, dans les conditions les plus rapides possibles dans la mesure où le pronostic dépend de la précocité du traitement [90,91].

Les examens disponibles et couramment employés sont les suivants :

1 – Frottis sanguin et goutte épaisse :

L'examen de référence est toujours, depuis Laveran en 1880, le frottis sanguin coloré au May–Grunwald–Giemsa, et il reste le plus utilisé, il permet d'identifier la présence de parasites intra érythrocytaires (figure 7) [92,93]. Cette technique est simple et rapide (20 à 40 minutes) et elle permet l'identification de l'espèce plasmodiale, le degré de maturité des parasites circulants et le calcul de la parasitémie. Elle nécessite un personnel bien entraîné. La limite de cette méthode est sa sensibilité, qui est de 50 *Plasmodium*/ml, soit 1 à 2% hématies parasitées. Ce taux correspond au seuil pyrogène moyen pour les sujets immuns, mais il est dix fois plus bas chez les sujets non immuns [60]. Un frottis sanguin négatif n'exclut donc pas le diagnostic de paludisme et cet examen doit être répété. Il ne doit en aucun cas retarder le traitement s'il existe une présomption clinique. Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent rendre l'examen faussement négatif, tels que l'existence d'un traitement antipaludique ou une infection palustre synchrone (tous les parasites étant séquestrés au niveau périphérique lors des manifestations cliniques). Inversement, l'augmentation de la parasitémie sous traitement ne signifie pas obligatoirement une résistance à la thérapeutique employée.

La sensibilité de la goutte épaisse, deuxième examen réalisé en pratique courante, est meilleure (10 à 20 *Plasmodium*/ml). La réalisation technique est plus difficile, plus longue et l'identification de l'espèce plasmodiale est généralement impossible. Elle trouve son intérêt en cas de négativité du frottis sanguin [91].

Dans notre série d'étude, les deux techniques de diagnostic parasitologique utilisées, le frottis sanguin avec coloration de May–Grünwald–Giemsa et la goutte épaisse, étaient suffisantes pour poser le diagnostic d'espèce et pour la détermination de la parasitémie. L'espèce plasmodiale principalement en cause était *Plasmodium falciparum*, associé dans deux cas au *Plasmodium ovale*. L'hyperparasitémie était présente chez tous nos malades, mais ne représentait en aucun cas le seul critère de gravité.

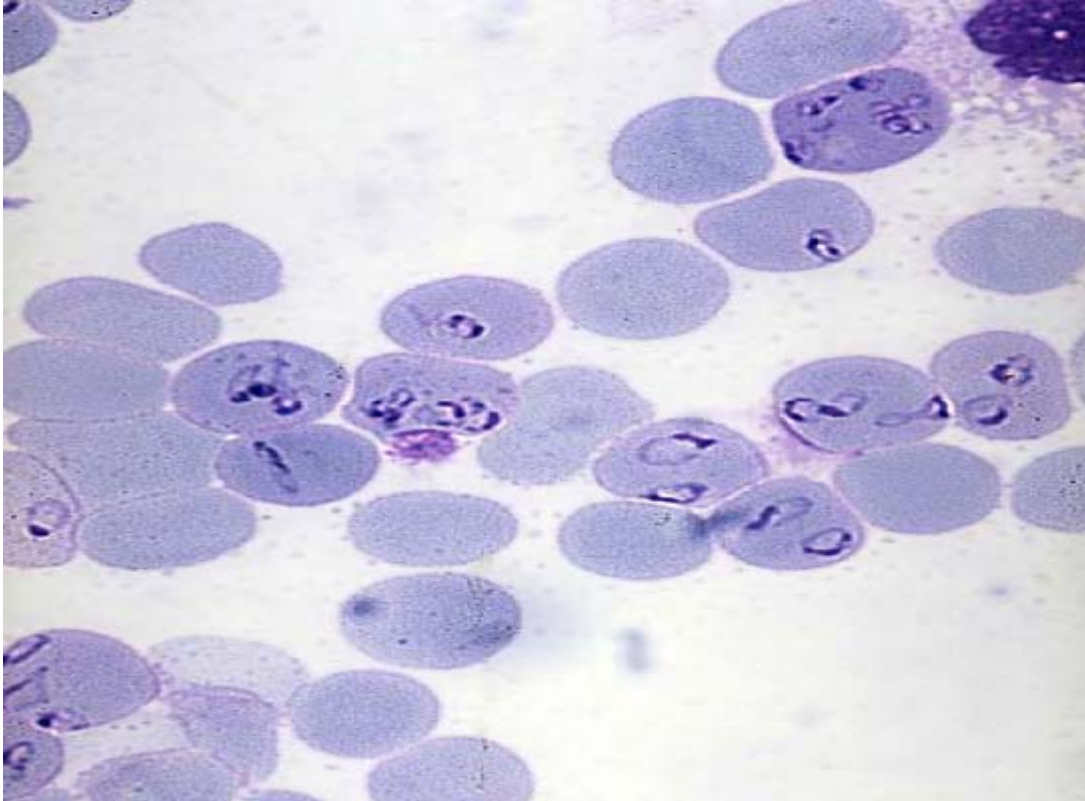


Fig. 7 : Frottis sanguin mettant en évidence *Plasmodium falciparum* intra érythrocytaire [92].

2- test à l'acridine (La technique de Quantitative Buffy Coat (QBC®):

le QBC® combine centrifugation et marquage à l'acridine orange. Elle permet la visualisation des *plasmodiums* entre les couches d'hématies d'une part, et de leucocytes et plaquettes, d'autre part. l'acridine orange n'est pas spécifique des plasmodiums, et colore les noyaux de toutes les cellules. Il peut donc être difficile de différencier les parasites des cellules sanguines ou de certains débris cellulaires. C'est particulièrement le cas lors d'anémie hémolytique avec corps de Howell-Jolly. La sensibilité du QBC pour détecter des parasitemies < 100/ μ l soit 0,002%) varie de 40% à 93%. La spécificité de la technique pour la détection de *Plasmodium falciparum* est élevée, supérieure à 93%. Elle chute à 52% pour les infections causées par les autres espèces plasmodiales, surtout s'il s'agit de formes avancées dans leur cycle parasitaire. [94]

3- Tests de diagnostic basés sur l'amplification génomique par Polymérase Chain Reaction (PCR) :

Les techniques d'amplification génomique pour la détection des *plasmodiums* sont nombreuses : Nested ou heminested PCR, PCR avec marquage à la digoxigénine (PCR-DIG), PCR en temps réel (Real-Time PCR), multiplex PCR-ligase Detection, Reverse Transcriptase-PCR... [95, 96].

Les avantages de l'amplification génomique reposant sur une spécificité voisine de 100% et une sensibilité supérieure à 90%. Les capacités de détection des *plasmodiums* par PCR sont ainsi très largement supérieures à celles de la microscopie optique et des tests de détection rapide. Actuellement la PCR peut être utilisée pour détecter et caractériser les souches de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine chez les voyageurs retournant d'une zone d'endémie [92]. A l'avenir, les techniques de PCR devraient permettre aussi de différencier les parasites vivants des parasites morts. Parfois, la présence d'un inhibiteur de la PCR dans le sang du patient ne permet pas le diagnostic par PCR. Dans d'autres cas, l'interprétation d'une PCR positive peut être délicate, par exemple, lorsque le patient positif est asymptomatique (portage asymptomatique ?). Par ailleurs, la complexité de la technique et son absence de standardisation rendent difficile son utilisation en pratique courante.[92]

4- Tests de diagnostic rapide (TDR) chromatographiques :

Le principe de ces tests est de détecter une protéine spécifique des *plasmodiums*. Ils doivent, selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé [94, 97], être aussi performants que la microscopie optique pratiquée en routine par un technicien entraîné. Leur sensibilité doit être supérieure à 95%, et le seuil de détection minimum est fixé à 100 parasites par microlitre (soit une parasitémie de 0,002%). La plupart des TDR du paludisme reconnaissant l'Histidine-Rich Protein II (HPR-2), une protéine soluble exprimée à la surface des hématies et produite par les stades asexués et les jeunes gamétocytes de *Plasmodium falciparum* [98]. Seul

le test OptiMAL® [99] détecte une enzyme spécifique des parasites vivants, *Plasmodium* Lactate Deshydrogenase (pLDH) présente chez les quatre espèces pathogènes humaines. Le test ICT Malaria Pf/Pv® (et ses dérivés, comme, le Binax NOW®) combine la détection de l'HRP-2 et celle d'une autre enzyme panspécifique, l'aldolase. OptiMAL® et ICT Malaria Pf/Pv® sont donc les seuls tests qui permettent la détection de différentes espèces plasmodiales. La spécificité des TDR est globalement bonne, mais la sensibilité varie. [100]

Les TDR constituent des aides au diagnostic intéressantes en zone d'endémie où la technique microbiologique fait défaut, ou en complètement d'une lecture de lames difficile.

VII- MODALITES THERAPEUTIQUES DU PALUDISME GRAVE :

Le tableau clinique et la présomption épidémiologique doivent suffire à débiter un traitement le plus rapidement possible, même en l'absence de confirmation bactériologique. L'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* est large. Concernant les formes avec critères de gravité, il se limite de façon consensuelle à la quinine par voie parentérale. [101]

1- Traitement antiparasitaire spécifique:

1-1- Quinine :

La quinine est un alcaloïde extrait de l'écorce de quinquina [100]. C'est actuellement le traitement de référence de l'accès palustre grave, et ce d'autant plus qu'il n'est quasiment pas décrit à ce jour de quininorésistance en Afrique [4, 102].

1-1-1 Pharmacocinétique :

La quinine se lie pour 85% aux protéines plasmatiques, en particulier à l'orosomucoïde. C'est la quinine libre, qui représente 15% de la quinine totale, qui conditionne l'efficacité et la toxicité du traitement.

Les concentrations sont augmentées au cours du paludisme grave, du fait d'une diminution du volume de distribution et de la clairance hépatique et rénale. Une étude récente démontre que le traitement consensuel par quinine du paludisme compliqué n'est pas suivi de concentrations sériques adéquates dans près de 30% des cas, et que la toxicité du traitement est encore importante. Le risque de surdosage impose donc des mesures répétées de la quininémie, en pratique dès la 8^{ème} heure de traitement, puis de façon quotidienne. Elle doit être entre 10 et 15 mg/L (30 à 45 μ mol/L). [69,101]

1-1-2 Résistance :

La gravité de l'accès pernicieux impose une efficacité thérapeutique complète. En cas de résistance à la quinine, il est recommandé d'associer une antibiothérapie anti-palustre, par tétracycline (doxycycline), ou lincosamide (clindamycine) en cas d'allergie. Dans les autres contextes d'impaludation, les échecs du traitement par la quinine sont exceptionnels, et probablement dus à une posologie insuffisante. [73,87]

1-1-3 Voie d'administration et Posologies :

Le schéma thérapeutique est systématiquement débuté par voie intraveineuse et comprend une dose de charge (DC) initiale de 17 mg/kg de quinine-base à la seringue électrique en 4 heures, suivie d'une interruption de 4 heures. Le but de la dose de charge est l'obtention rapide d'une quininémie efficace, c'est à dire schizonticide [103].

La DC est généralement contre-indiquée en cas d'allongement de l'espace QT corrigé (QTc) supérieur à 25 % ou si le traitement a été débuté antérieurement, soit par la quinine à dose curative sur les 2 jours précédents, soit par la méfloquine (si la dernière prise date de moins de 12 heures), soit par l'halofantrine. [4].

Le relais est ensuite pris en intraveineuse continue à la dose de 8 mg kg⁻¹ en 8 heures trois fois par jour, soit environ 24 mg kg⁻¹ j⁻¹. La durée du traitement est de 7 jours en moyenne chez le sujet non immun. Le risque d'hypoglycémie sous traitement impose une

surveillance stricte de la glycémie, notamment durant la dose de charge. En conséquence, il convient de composer la perfusion de base à partir de sérum glucosé à 10. [101]

Il nous paraît donc raisonnable d'envisager la pratique d'une DC de quinine dans le traitement du paludisme grave avec parasitémie élevée en tenant compte de ses contre-indications (traitement antérieur par quinine ou méfloquine) et en s'assurant une surveillance rigoureuse de la quininémie quand c'est possible.

Tous les patients dans notre série ont reçu une quininothérapie intraveineuse conforme aux données de la littérature [43, 45,46].

La durée totale du traitement par quinine est classiquement de 7 jours [43,104]. Dans notre étude elle a varié entre 7 et 10 jours, rejoignant ainsi les résultats rapportés dans l'étude marocaine de Chara, et ceux rapportés par l'étude française de Corne [43,46]. Théoriquement, le traitement dure trois à quatre cycles parasitaires (6 à 8 jours) pour éradiquer tous les parasites chez un sujet non-immun [105]. Un relais thérapeutique per os est donc recommandé (plutôt quinine que halofantrine ou méfloquine) dès que la parasitémie a disparu et que le patient peut avaler, sous réserve d'une évolution clinique favorable, après 48 h d'apyrexie. [106]

En cas d'insuffisance rénale aiguë, comme c'était le cas chez 3 de nos patients, la posologie n'est pas modifiée pendant les 48 premières heures, puis réduite d'environ un tiers. Chez le patient en hémodialyse ou en hémofiltration, la demi-vie n'est pas allongée et les posologies ne doivent pas être modifiées. En revanche, en cas d'insuffisance hépatique, il faut diminuer la dose de moitié dès la deuxième perfusion, la quinine étant métabolisée à 80 % par le foie. Dès que la parasitémie a disparu et que la voie orale est possible, en général au bout de 2 à 4 jours, le relais est pris par la quinine orale jusqu'au septième jour.[47]

1-1-4 Effets secondaires :

Le principal effet délétère de la quinine est cardio-vasculaire, surtout chez l'enfant. La possibilité de troubles de la conduction cardiaque, de troubles du rythme doit faire réaliser la perfusion de quinine sous surveillance cardioscopique.

La quinine stimule la libération d'insuline, et peut provoquer des accidents hypoglycémiques graves. La glycémie doit être étroitement surveillée, voire systématiquement prévenue par des apports glucosés. [107]

Des accidents d'ordre hématologique sont également possibles. Des thrombopénies immunoallergiques sont régulièrement rapportées. La fièvre bilieuse hémoglobinurique, avec hémolyse massive et insuffisance rénale est décrite chez des patients vivant en zone endémique et traités de façon itérative par quinine [108,109].

Dans notre série d'étude seul un cas (8 %) d'hypoglycémie a été noté.

2- Dérives de l'Artemisine :

L'artéméther et l'artésunate sont parmi les antipaludiques les plus actifs dont le mode d'action est mal connu et implique probablement des radicaux libres oxygénés. Une étude récente a montré le bénéfice de l'artésunate par voie intraveineuse par rapport à la quinine en termes de mortalité. Ils constituent une alternative thérapeutique intéressante en cas de résistance vraie ou de contre-indication à la quinine. Ces produits ne sont pas commercialisés au Maroc. [43, 73,108]

3- Antibiotiques :

Seules la doxycycline et la clindamycine sont couramment utilisées dans cette indication.

La doxycycline agit sur les formes intra-érythrocytaires de *P.falciparum* en inhibant les synthèses protéiques du parasite. Elle a une action lente, parasitopatique.

Elle est active in vitro sur les souches résistantes aux antimalariques. Elle est administrée per os à 200 mg/j pendant 7jours en association avec la quinine en cas de suspicion de souches résistantes à la quinine. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte. [101,110]

La clindamycine a des propriétés semblables à celles de la doxycycline. Elle n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte. Administrée par voie intraveineuse à la posologie de 10 mg/Kg. 4/j pendant 5 jours en association avec la quinine. [110]

4-Modalité de traitement symptomatique en réanimation:

Le traitement symptomatique et les mesures de réanimation adaptées aux défaillances d'organes sont capitaux, seule leur instauration peut permettre la survie du patient même si le traitement étiologique basé sur les sels de quinine s'avère parfois efficace [2].

4-1 luttés contre l'hyperthermie :

Les antipyrétiques comme le paracétamol, l'aspirine, ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces mais ces deux derniers portent le risque de saignement gastrique. La quinine avait la réputation de détenir un pouvoir antipyrétique mais rien à ce sujet n'a été encore démontré. [4,101]

4-2 Médicaments anticonvulsivants:

L'efficacité des benzodiazépines, phénytoïne, valproate et phénobarbital sur les crises convulsives est bien étayée, et sans prolongement de la durée du coma pour le phénobarbital. L'utilisation du diazépam peut provoquer une dépression respiratoire sévère chez certains patients.

Le mannitol n'a jamais fait l'objet d'une évaluation chez l'adulte afin de prendre en charge les rares cas d'oedèmes cérébraux. Certains auteurs y voient malgré tout un intérêt. [4, 101,110]

Chez deux (17 %) de nos malades les convulsions étaient contrôlées grâce aux benzodiazépines et au valproate de sodium.

4-3 ventilation mécanique:

Qu'il s'agisse d'un OAP hémodynamique (par surcharge liquidienne) ou lésionnel (SDRA par augmentation de la perméabilité capillaire), la prise en charge repose sur l'apport d'oxygène imposé par une ventilation mécanique, la diminution des apports liquidiens et l'emploi de diurétiques. L'échocardiographie voire la détermination de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire par mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire sont parfois indispensables pour distinguer ces deux formes cliniques. Une ventilation avec pression positive PEEP/CPAP (« positive and expiratory pressure/continuous positive airway pressure ») contribue à une oxygénation adéquate dans l'attente d'une diurèse convenable et l'amélioration de l'oxygénation.

Afin de prévenir, ou tout au moins réduire le risque d'OAP chez les patients atteints de paludisme grave, la pression veineuse centrale devra se maintenir comme le propose White entre 0 et +5 cm d'eau (ou pression d'occlusion de l'artère pulmonaire inférieure à 15 mm/Hg), le malade en position demi-assise, et un strict contrôle des apports liquidiens sera entrepris. [108,111]

Dans notre série d'étude le recours à la ventilation mécanique s'est imposé chez 7 patients (58%), contre 100% des malades dans l'étude de chara et al.ce [43], et 41% dans une étude française ce taux était à 41% [44].

4-4 Contrôle de l'état de choc :

Le paludisme grave peut se manifester par un état de choc, d'emblée ou en cours d'évolution. L'hypovolémie, une hémorragie, une arythmie ou une défaillance cardiaque, une infection bactérienne peuvent y contribuer. Mais c'est essentiellement la recherche d'une porte d'entrée infectieuse qui doit être entreprise par prélèvements multiples et mise en culture. Les principes de réanimation s'apparentent au traitement d'un état de choc septique bactérien : remplissage prudent (\pm amines vasopressives), antibiothérapie empirique de principe, investigations hémodynamiques. [101 ,108]

La prévention impose des conditions d'asepsie draconiennes dans le maniement des abords veineux, urinaires et trachéaux.

Chez nos patients, on a eu recours aux amines vasopressives dans 42% (5cas), et à l'antibiothérapie dans 33% des cas (4 cas). Dans l'étude marocaine de chara et al.on rapporté un taux de 50% pour les amines vasopressives et l'usage d'antibiotique.

4-5 L'EER :

Après avoir été assuré qu'il ne s'agit pas d'une IRA fonctionnelle (réhydratation prudente et adéquate), la pratique actuelle se veut non différente de la prise en charge d'une nécrose tubulaire aiguë dans le cadre d'un état de choc, et ce de manière précoce . En effet une IRA négligée peut avoir des répercussions sévères sur les fonctions pulmonaires et cérébrales. [101,112]

Les deux techniques d'épuration extrarénale actuellement validées sont :

- L'hémodialyse : technique de référence de la prise en charge de l'IRA, utilisée chez 70 à 80% des patients développant cette complication.
- L'hémofiltration veineuse continue : technique utilisée avec succès en présence d'un état de choc et de trouble de la conscience. [113]

La restauration de la fonction rénale intervient habituellement assez rapidement, après une durée médiane de quatre jours. Ajoutons qu'il convient dans certains cas d'insister sur les moyens médicamenteux disponibles comme les diurétiques, voire les inotropes, mais que leur évaluation dans la prévention ou la régression de l'IRA reste faible, en dépit d'une efficacité démontrée sur l'augmentation de la diurèse et la clairance de la créatinine. De plus les études montrent que cette efficacité est surtout effective en cas d'IRA oligo-anurique et que très peu des patients anuriques y répondent. [113]

La quinine n'étant pas dialysable quelle que soit la technique d'épuration utilisée, la posologie de quinine recommandée en cas d'épuration extrarénale n'est pas clairement définie. Toutefois, il semblerait que les posologies de quinine ne doivent pas être modifiées, surtout si le

patient présente des signes d'atteinte cérébrale. Les adaptations ultérieures devraient s'effectuer en fonction des concentrations plasmatiques obtenues, et non sur le degré d'insuffisance rénale [110,113].

La précocité de la mise en route de l'épuration extra rénale, en présence d'une insuffisance rénale oligoanurique améliore le pronostic d'un paludisme grave [114,115]. L'hémodialyse est la technique adoptée dans notre série, celle-ci a été utilisée dans 17% des cas qui présentaient une insuffisance rénale oligoanurique.

Dans la série de Chara le recours à l'EER a été indiqué dans 50 % des cas et dans une autre étude française dans 22% des cas [43,44].

4- 6 la transfusions:

Elles sont réalisées quand l'hémoglobinurie est inférieure à 7g/dl en l'absence d'insuffisance coronaire aiguë. . [73]

La transfusion de plaquette dépend de l'importance de la thrombopénie et de l'existence d'un syndrome hémorragique.

La consommation accrue des facteurs de la coagulation peut nécessiter une substitution en plasma frais congelé, en cas de complication hémorragique digestive ou muqueuse. Il n'y a pas eu d'essai publié sur l'efficacité de l'héparine chez l'adulte. [4,108]

Dans notre série d'étude deux de nos patients (17%) ont été transfusés par des culots globulaires.

4-7 Contrôle de l'hypoglycémie :

Elle peut survenir, nous l'avons vu, avant ou sous traitement et jusqu'à sept jours après l'initiation de la quininothérapie. Ceci justifie une surveillance systématique et répétée de la glycémie (par méthodes standards ou évaluation capillaire) et augmentation massive des apports de glucose le cas échéant. Certains auteurs proposent la perfusion de quinine dans des solutions de glucose à 10%. Les analogues de la somatostatine ont également été utilisés. [108,116]

4-8 Etat d'hydratation :

La correction de la balance hydrique est d'une énorme importance chez les patients atteints de paludisme grave. Nous l'avons vu, une surcharge circulatoire provoquée par des perfusions ou des transfusions trop massives sont extrêmement dangereuses et peuvent précipiter rapidement un OAP (voire un SDRA) fatal. Inversement, une hypovolémie non traitée est également menaçante, pouvant mener à un état de choc, une hypoperfusion rénale (ou d'autres organes nobles), et une acidose lactique.

Sur le plan pratique, une mesure de la pression veineuse centrale, de la diurèse des 24 heures, des apports hydriques et le poids des patients doivent être suivis de très près. Seule une solution isotonique salée est conseillée par l'OMS. Cette solution convient également en cas d'hyponatrémie qui est le plus souvent de déplétion. [117]

4-9 Perturbations acido-basiques :

L'acidose métabolique est souvent rencontrée dans le paludisme grave ; dans la plupart des cas, même accompagnée d'une IRA, elle est attribuable à une acidose lactique, elle-même trouvant son explication dans l'hypoperfusion tissulaire. Des études ont montré que le taux de lactate artériel chute rapidement après l'initiation du traitement, reflétant probablement la réhydratation, la chute de la température et l'initiation de la chimiothérapie antiparasitaire. [101]

La perfusion tissulaire doit être améliorée par la correction de l'hypovolémie et une augmentation de la pression de l'oxygène inspirée par une ventilation artificielle si nécessaire. La correction de l'acidose avec des solutions de bicarbonates doit se réaliser seulement si la mesure du pH artériel chute en dessous de 7,20, et seulement après correction de l'hypovolémie et de l'hypoxie selon l'OMS. Cependant, l'administration de bicarbonate implique une charge considérable en sodium (une solution à 8,4% contient 1 mmol/ml de sodium), et peut par conséquent provoquer un OAP ou un SDRA. [118 ,119]

4-10 Exsanguino-transfusion (EST) :

Il s'agit d'une technique de réanimation datant de 1950 et est utilisée surtout lors d'une hyperparasitémie > 10% chez les patients non-immuns atteints du paludisme grave [101]. L'EST consiste à pratiquer simultanément une soustraction de sang par saignée et une transfusion de produits de substitution dans l'intention de remplacer progressivement le sang pathologique par du sang normal. [101,120]

Dans le paludisme grave le but est de réduire rapidement la parasitémie, d'éliminer les hématies altérées et les médiateurs de l'inflammation, de rétablir un transport efficace d'oxygène. [101,121]

5-La durée moyenne de séjour en réanimation :

La durée moyenne de séjour en réanimation dans notre série était de 13 ± 5 jours, inférieure à celle rapportés dans l'étude marocaine par Chara et all. (17 ± 5 jours) [43] et comparable à celle rapportée dans une étude française sur 32 cas : 11 ± 5 jours [44].

VIII- TAUX DE MORTALITE DANS NOTRE ETUDE :

Le taux de mortalité dans notre étude était de 25 %, inférieur à celui rapporté dans l'étude de Chara à Casablanca : 50 % [43] .Mais supérieur au taux de mortalité du paludisme grave en zone non endémique (11% série de Bruneel et al) [64] et aussi en zone d'endémie (18% : série de Kouamé et al [122] en Côte d'Ivoire (lieu de contamination de la plupart de nos patients). (Tableau IX)

Ce taux de mortalité dans notre étude peut être expliqué par le fait que

Les scores de gravité de nos patients à l'admission Apache II (38 ± 7) et SAPS II (35 ± 5) étaient élevés. Ces scores sont calculés à partir d'éléments clinico biologiques (coma, choc, insuffisance rénale, acidose etc..), ce qui leur confère une valeur pronostique indiscutable.

Hocqueloux dans son étude montre que SAPS II est logiquement le marqueur pronostique principal, devant le retard thérapeutique [44]. Ceci rejoint les données de Wilairatana pour qui le score Apache II était un marqueur pronostique capital du neuropaludisme dans une population d'adulte en Thaïlande [123].

De même, les pourcentages élevés des patients atteints d'état de choc et d'œdème pulmonaire, respectivement 17 % et 50 % contre 12 et 11% dans la série de Bruneel et al [64] peuvent expliquer aussi ce taux de mortalité élevé. Celui-ci atteindrait 40% en cas d'état de choc et 50% en cas d'œdème pulmonaire malgré une prise en charge optimale en réanimation [124].

IX- PROPHYLAXIE :

Pour les voyageurs, la prévention repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de moustiques et sur un traitement antipaludique. Ce traitement n'empêche pas l'infection initiale et doit donc être prolongé après avoir quitté la zone impaludée pour couvrir une éventuelle incubation [42, 87,124].

1- La lutte anti-vectorielle :

Elle est d'un intérêt capital face aux inconvénients et limites de la chimioprophylaxie, notamment en cas de séjour prolongé.

Les moustiquaires, éventuellement imprégnées de répulsifs, permettent une protection pendant le sommeil. Les fins grillages aux portes de fenêtres empêchent l'anophèle de rentrer dans l'habitation. En fin de journée et en début de nuit, le port de pantalons et de manches longues (fermés aux chevilles et poignets) permettent une certaine protection, insuffisante car les moustiques peuvent piquer à travers les vêtements fins.

Les insecticides sont également utiles, sous forme de bombes aérosols, de tortillons de résines imprégnées de pyréthrénoïdes, de dispositifs électriques....

Les répulsifs en lotion, crème ou aérosol sur la peau ou les vêtements sont contre indiqués chez la femme enceinte. [50]

2- La Chimio prophylaxie :

La chimio prophylaxie doit faire l'objet d'une information spécifique et doit intégrer la durée du voyage, les conditions de séjour, le pays, la région visitée, les antécédents du patient (le plus souvent les associations avec les médications à visée cardio-vasculaire, les antécédents neuropsychiatriques ou la grossesse), ses dispositions à l'observance d'un traitement, son budget.

2-1- Le schéma prophylactique pour l'adulte suivant le séjour dans un pays de groupe 1, 2 ou 3, correspondant au niveau de chimiosensibilité de P.falciparum à la chloroquine (voir figure7):

- Dans les zones du groupe I :

Le traitement indiqué est la chloroquine (Nivaquine®) à la dose journalière de 1 ,7 mg/Kg ou de 100mg pour l'adulte, débuté la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après le retour. [24,42]

-Dans les zones du groupe II :

Ce sont des zones où la chloroquino-résistance est peu fréquente mais significative, elle justifie l'utilisation de chloroquine (à la posologie vue ci-dessus) et de proguanil (Paludrine®) à la posologie de 200 mg par jour chez l'adulte. Le traitement est également débuté la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après la retour. Chloroquine et proguanil sont associés dans la spécialité Savarine®.

L'association atovaquone- proguanil (Malarone®) a une efficacité supérieure et peut être intéressante pour sa posologie : traitement à débiter dans la zone d'endémie puis à poursuivre

par un comprimé par semaine et à prendre une dernière fois 7 jours après le retour. Le prix de Malarone® est relativement élevé.

Son utilisation croissante depuis 2001 nécessite une surveillance particulière de son efficacité et sa chimiosensibilité.[24,42]

-Dans les zones du groupe III :

Cette zone, où la chloroquino-résistance est fréquente, relève d'un traitement par méfloquine à la dose de 250 mg par semaine. Ce produit connu sous le nom commercial de Lariam® est à prendre au moins une semaine avant le départ, poursuivi de façon hebdomadaire et maintenu pendant 4 semaines après le retour. Il est contre indiqué en cas de grossesse et il faut éviter tout début de grossesse pendant les 3 mois qui succèdent une chimioprophylaxie par méfloquine. [24,42]

La Malarone® a une efficacité comparable et peut être aussi utilisée pour ces zones, selon le schéma décrit plus haut. C'est le seul traitement non contre indiqué pour cette zone mais il n'est pas recommandé par mesure de précaution en l'absence de recul suffisant. Le séjour dans ces zones est donc particulièrement déconseillé. [24]

La doxycycline peut être utilisée en prophylaxie au-delà de l'âge de 12 ans et en l'absence de grossesse à la dose de 100 mg/jour, en commençant la veille du départ et en poursuivant 4 semaines après le retour. Ce produit est de faible coût, particulièrement efficace contre les formes multi-résistantes.

Donnée de la littérature sur le paludisme grave d'importation de l'adulte en zone non endémique.

Auteurs Année	N de patient	Type d'étude	Mortalité	Lieu de l'étude	Objectifs de l'étude
Notre série	12	Rétro	25%	Marrakech (Maroc)	Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique
B.Chara 2006[43]	10	Rétro	50%	Casablanca [Maroc]	Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique
Sékéné et al 2005 (125)	42	Rétro	7%	Marseille (France)	Profil clinique et thérapeutique et facteurs pronostiques
Corne et al 2004 (44)	32	Rétro	16%	Montpellier (France)	Profil clinique et thérapeutique et facteurs pronostiques
Bruneel et al 2003 (45)	188	Rétro	11%	Paris (France)	Profil clinique et thérapeutique et facteurs pronostiques
Losert et al 2000 (126)	7	Rétro	1/7	Vienne (Autriche)	Profil clinique et thérapeutique
Bellmann et 2000 (64)	6	Rétro	2/6	Innsbruck (Australie)	Profil clinique et thérapeutique
Bruneel et al 1999 (14)	79	Rétro	11,5%	Paris (France)	Facteurs pronostiques
Matteelli et al 1999 (127]	26	Rétro	30%	Turin (Italie)	Profil clinique et thérapeutique
Blumberg et al 1996 (64)	28 (4 enfts)	Rétro	2	Afrique du Sud	Profil clinique et thérapeutique
Salord et al 1991 (128)	21	Rétro	1/12	Lyon (France)	facteurs pronostiques
					Profil clinique et thérapeutique

CONCLUSION

En ce début de XXIème siècle, le paludisme reste un fléau redoutable dans les zones d'endémies tropicales. L'accès grave tue chaque année 2 millions d'individus, en majorité des enfants en bas âge.

En zone non endémique, cette maladie est rare, mais parfois mortelle et constitue une entité caractérisée par une population différente par son statut épidémiologique, immunitaire et nutritionnel et par la qualité de prise en charge. Les données récentes de la littérature ont remis en question la pertinence de certains critères de gravité de l'accès pernicieux définis par l'OMS qui semblent moins adaptés au paludisme d'importation.

L'analyse statistique des 12 cas de paludisme grave hospitalisés au service de Réanimation médicale confirme l'impression dégagée de la revue de la littérature malgré la faiblesse de l'échantillon.

Les éléments les plus inquiétants sont la profondeur des troubles de conscience, la survenue d'un SDRA, d'une insuffisance rénale aigue et d'un état de choc.

Le retard de prise en charge et les scores de gravité (SPAS II et Apache II) gardent leur intérêt dans le paludisme pernicieux pour évaluer la gravité et le pronostic des patients en réanimation.

L'insuffisance rénale et l'ictère, plus fréquents, ont une bonne valeur diagnostique mais ne permettent pas de présomption sur l'évolution de la maladie.

Le problème de n'admettre les patients en réanimation qu'en présence de critères majeurs est controversé. Ce point de vue nous semble très discutable dans la mesure où une détérioration neurologique rapide et une défaillance multiviscérale peuvent s'observer dans les jours qui suivent le début du traitement par quinine. L'orientation précoce des patients en réanimation est probablement un point essentiel dans la prise en charge du paludisme grave.

Néanmoins, la stabilité de la mortalité au cours des dernières décennies souligne l'aspect imprévisible de cette pathologie, malgré les meilleures conditions techniques de traitement. La solution se trouve en amont du service de réanimation, l'objectif essentiel est l'amélioration de la qualité de chimioprophylaxie et la prévention de tout retard de diagnostic des accès simples, donc une information rigoureuse des voyageurs, mais aussi des médecins, voire des pharmaciens d'officine.



RESUMES

RESUME

Urgence diagnostique et thérapeutique, compte tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers une forme grave, le paludisme d'importation est en augmentation croissante du fait de la multiplication des missions humanitaires et militaires en zone d'endémie palustre. Le but de ce travail est d'étudier les aspects démographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs à propos d'une série de 12 cas colligés au service de réanimation polyvalente de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, entre novembre 2003 et décembre 2006.

Il s'agit de 10 militaires et 2 civils tous de sexe masculin, d'âge moyen 31 ± 5 ans. Sept d'entre eux ont séjourné en RDC (58%), 4 en Côte d'Ivoire (34%) et un seul au Mali (8%). La chimioprophylaxie avait consisté en l'association chloroquine-proguanil dans 4 cas (34%), la méfloquine dans 7 cas (58%) et dans un seul cas aucune chimioprophylaxie n'a été prise (8%). La durée de séjour en zone d'endémie avait été en moyenne de 9,2 mois (02j à 14mois). Le tableau clinique était dominé par les troubles de conscience (67%), justifiant l'admission initiale en réanimation avec une durée moyenne d'hospitalisation de 13 ± 5 jours en réanimation.

Le frottis sanguin, couplé à la goutte épaisse a retrouvé le *Plasmodium falciparum* dans tous les cas, associé dans deux cas à un *Plasmodium ovale*, avec une parasitémie variant entre 5% et 17%.

Le traitement antipaludéen a été à base essentiellement de sels de quinine dans tous les cas. L'évolution a été favorable sans séquelles dans 9 cas (75%) et fatale dans les 3 autres cas (25%). Les auteurs soulignent la nécessité absolue d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

Mots-clés : Paludisme grave-*Plasmodium falciparum*-chloroquine-pronostic.

SUMMARY

Incidence of severe imported malaria increases with the multiplication of humanitarian and military missions in malarial endemic areas. The purpose of this study was to describe the demographic, clinical, therapeutic and outcome aspects of twelve cases which have been hospitalized in the intensive care unit of the military hospital of Marrakech, between November 2003 and December 2006. Out of patients admitted with symptomatic malaria during this period, twelve cases were considered as severe. Then of them were male soldiers and tow civils (mean age 31 ± 5 years), 6 of them have stayed in Democratic Republic of Congo, and 4 in Ivory Coast. Chemoprophylaxis consisted in mefloquine plus chloroquine-proguanil in 4 cases (34%) and méfloquine in 7 cases (58%) and any Chemoprophylaxis one case (8%). The mean duration of stay in endemic area was 9, 2 months (02 to 14 monts). The clinical presentation was dominated by troubles of consciousness (67%), which justified initial admission in the intensive care unit. The mean duration of hospitalization was 13 ± 5 days in intensive care unit .Thick smear always revealed high parasitemia (15–17%) with *Plasmodium falciparum*, associated with *Plasmodium ovale* in two cases. Antimalarial treatment consisted in quinine salts administration. Evolution was favourable without recurrence in 9 cases (75%), but 3 deaths were recorded (25%).

Severe imported malaria remains associated with bad outcome and requires early diagnosis and close monitoring of such cases.

Key words: Malaria, *Plasmodium falciparum*–chloroquine–pronostic

			.2006	2003		
(58%)				31,5		
			(8%)	(34%)		4
(58%)			(34%)			
.(14	2)	9,2			(8%)
			(67%)			
				13±5		
						.17% 5%
			.(25%).			(75%)



ANNEXES

ANNEXE I

TABLEAU I : Paludisme grave de l'adulte : définition 2000 de l'Organisation mondiale de la santé [4].

Pronostic ^a	Critères de gravité	Fréquence ^b
Manifestations cliniques		
(?)	Prostration : en règle, extrême faiblesse	+++
+	Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié ^c < 10	++
+++	Détresse respiratoire : définition clinique seulement chez l'enfant	+
++	Convulsions répétées : au moins deux par 24 heures +	
+++	État de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes Périphériques d'insuffisance circulatoire.	
+++	OEdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant	+
++	Saignement anormal : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale supérieure à 50 µmol l-1	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
Données biologiques		
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g dl-1	+
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol l-1	++
+++	Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol l-1	++
+++	Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol l-1	++
++	Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4% chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol l-1	

a +++ Indique un mauvais pronostic.

b +++ Indique une fréquence élevée.

c Le score de Glasgow modifié d'un sujet normal est de 14 car l'item « réponse motrice non orientée à la douleur » est supprimé.

ANNEXE II

Fiche d'exploitation

Paludisme grave d'importation chez l'adulte

Identité:

N° Fiche :

Date d'entrée :

Date de sortie

Age : ans

Sexe : F M

Provenance du malade :

Urgences Médecine Autre hôpital

Motif d'admission en réanimation : - - - - -
- - - - -

Séjour dans la zone impaludée :

- Motif de séjour : Tourisme professionnel type :.....

- Pays visité :

- Consultation avant le voyage : oui non

- Durée de séjour :

- État immunitaire : immunité partielle immunité absente

- Zone de chimiorésistance : I II III

- Chimio prophylaxie : absente inadéquate correcte

Type :

Chloroquine durée : dose :

Proguanil durée : dose :

Méfloquine durée : dose :

Autres Type :

Délai date de retour - premiers signes : jours

Délai premiers signes - début de traitement : jours

Données cliniques et biologiques :

Température					Hb	
GCS					Hte	
PAS/PAD mmHg					GR	
FC					GB	
FR					PQ	
Diurèse						
Ictère					TP	
					TCA	
Glycémie					Fgène	
Bilirubine						
ASAT					Urée	
ALAT					Créatinine	
					Kaliémie	
Sao ²					Natrémie	
Pao ² /Fio ²					Bicarbonates	
					ph	

Traitement non spécifique :

- Remplissage vasculaire : oui non quantité
- Drogues vasoactives oui non type :
- Ventilation artificielle : oui non durée :
- Sédatation : oui non type :
- Anticonvulsivants : oui non type :
- Antibiothérapie : oui non type
- Transfusion : oui non nombre :
- EER : oui non nombre de séance :
- Autres :

Evolution :

Durée de séjour en réanimation : jours

Guérison : sans séquelles avec séquelles

Décès cause de décès :

ANNEXE III

TABLEAU II : Paludisme grave d'importation de l'adulte : définition en France métropolitaine [4].

Pronostic ^a	Critères de gravité	Fréquence ^b
Manifestations cliniques		
+++	Toute défaillance neurologique incluant : – obnubilation, confusion, somnolence, prostration – coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : – si VMou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg – si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32 cycles min ⁻¹ – signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : – pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire – patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle – signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins deux par 24 heures	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol l ⁻¹	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
Données biologiques		
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g dl ⁻¹ , hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol l ⁻¹	+

Paludisme grave d'importation chez l'adulte : Etude rétrospective de 12 cas

+++	Acidose :	+++
	- bicarbonates plasmatiques < 15 mmol l-1	
	- ou acidémie avec pH < 7,35	
	(surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol l-1)	
+++	Toute hyperlactatémie :	++
	- dès que la limite supérieure de la normale est dépassée	
	- a fortiori si le lactate plasmatique > 5 mmol l-1	
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4%, notamment chez le non immun	+++
	(selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 % à 20%)	
++	Insuffisance rénale :	++
	-créatininémie > 265 µmol l-1 ou urée sanguine >17 mmol l-1	
	- et diurèse < 400 ml/24 heures malgré réhydratation	

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire ; PaO₂ : pression partielle en oxygène ; SpO₂ : saturation en oxygène ; FiO₂ : concentration de l'oxygène dans l'air inspiré.

a +++ indique un mauvais pronostic.

b +++ indique une fréquence élevée



BIBLIOGRAPHIE

1– Simon F, Lavarde V.

Paludisme. Epidémiologie, étiologie, physiopathologie, évolution, traitement, principes de la prévention individuelle. La revue du praticien, maladie infectieuses 1999 ;B 187,81 p.

2– Malvy D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M.

Plasmodies–Malaria. Formes cliniques, diagnostic. Encycl. Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Maladies Infectieuses, 2000 ; 8–507–A–20, 16 p.

3– Abdelhakim E, Lalami M, Cherigui S, Ibsouda K, Maniar S, El Maimouni, Rhajaoui M

Le paludisme importé dans le Centre Nord du Maroc entre 1997 à 2007.

Cahiers Santé 2009, vol .19, n° 1.

4– Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société de réanimation de langue française, Société française de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de pédiatrie, et al. Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Méd Mal Infect 2008; 38:39–117.

5– DESCIENS R, CORNU.

Enquête épidémiologique et parasitologique concernant le barrage Hassan Addakhil et ses aménagements au Tafilalet Maroc. *Bull. Soc. Path Exot.*, 1975, 68 : 482–491.

6– Ministère de la Santé Publique (Maroc).

Direction de l'épidémiologie de la lutte contre les maladies parasitaires. *Bulletin Epidémiologie*, 1996, n°28

7– Institut de veille sanitaire. *Extraits Point Epidémiologique BHI (Bulletin Hebdomadaire International)*. N°264/10 octobre 2010

8– World Health Organization (WHO).

Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(suppl1):S1–S90.

9– Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Wolff M, Bedos JP, Regnier B, et al.

Critères diagnostiques chez l'adulte. In: Saissy JM, editor.

Paludisme grave. Arnette Groupe Liaisons SA: Rueil– Malmaison; 2001.p.175–88.

10- White NJ, Ho M.

The pathophysiology of malaria. Adv Parasitol 1992; 31:83-1

11- Idro R, Jenkins NE, Newton CR

Pathogenesis, clinical features and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet Neurol 2005; 4: 827-40.

12- Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Tran TH, Pham PL, et al.

A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. N Engl J Med 1996; 335:76-83

13- Yagmur Y, Kara IH, Aldemir M, Büyükbayram H, Tacyildiz IH, Keles C.

Spontaneous rupture of malarial spleen: two cases reports and review of literature. Crit Care 2000; 4:309-13.

14- Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Regnier P, Vachon F.

Paludisme d'importation à P. falciparum. Quelle est la pertinence des critères de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé? Med Mal Infect 1999; 29(suppl3):345-55.

15- Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, et al.

The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:684-9

16- Kwiatkowski DP, Luoni G.

Host genetic factors in resistance and susceptibility to malaria. In: Molecular approaches to malaria. New York:ASM Press; 2005.

17- Daily JP, Le Roch KG, Sarr O, Ndiaye D, Lukens A, Zhou Y, et al.

In vivo transcriptome of Plasmodium falciparum reveals overexpression of transcripts that encode surface proteins. J Infect Dis 2005; 191:1196-203.

18- Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J, White NJ.

Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. Parasitol Today 2000; 16:228-32.

19– Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, Sahassananda D, Silamut K, Chotivanich K, et al.

Estimation of the total parasite biomass in acute falciparum malaria from plasma PfHRP2. *PLoS Med* 2005; 2:e204

20–Wassmer SC, Lepolard C, Traore B, Pouvelle B, Gysin J, Grau GE.

Platelets reorient Plasmodium falciparum– infected erythrocyte cytoadhesion to activated endothelial cells.

J Infect Dis 2004; 189:180–9.

21– Pain A, Ferguson DJ, Kai O, Urban BC, Lowe B, Marsh K, et al.

Platelet–. Cinfected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria.

Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:1805–10.

22– Piguet PF, Kan CD, Vesin C.

Thrombocytopenia in an animal model of malaria is associated with an increased caspase–mediated death of thrombocytes.

Apoptosis 2002; 7:91–8.

23– Combes V, Taylor TE, Juhan–Vague I, Mege JL, Mwenechanya J, Tembo M, et al.
Circulating endothelial microparticles in Malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma.

JAMA 2004; 291:2542–4.

24– conseil supérieur d'hygiène public de France.

Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2010.

BEH N° 24–25/2010

25– CHANG KH, STEVENSON MM.

Malarial anaemia : mechanisms and implications of insufficient erythropoietin during blood stage malaria.

International Journal of Parasitology., 2004, 34: 13–14.

26– CHAROENPAN P, INDRAPRASIT S, KIATBOONSRI S, SUVACHITTANONT T, TANOMSUP S.

Pulmonary oedema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiological correlation.

Chest., 1990, 97 : 1190–7.

27- Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V.

Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. Médecine et maladies infectieuses, 2007, 37 : 153-16.

28- RAY P, SAHOO N, SINGH B, KIRONDE FA.

Serum antibody immunoglobulin G of mice convalescent from *Plasmodium yoeli* infection inhibits growth of *Plasmodium falciparum* in vitro: blood stage antigens of *Plasmodium falciparum* involved in interspecies cross-reactive inhibition of parasite growth. *Infect. Immun.*, 1994, 62 (6): 2354-61.

29-BATE A, TAVERNE J, DAVE A & PLAYFAIR JH.

Malaria exoantigens induce T-independent antibody that blocks their ability to induce TNF. *Immunology, 1990, 70, 315-320.*

30- Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L.

Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité.
Médecine et maladies infectieuses, 2007, 36, 414-422

31- GUPTA S, SNOW RW, DONNELLY CA, MARSH K, NEWBOLD C.

Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one to two infections. *Nature Med.*, 1999, 5 : 340-3.

32- STIEHM ER.

Disease versus disease: how are disease may ameliorate another.
Pediatrics, 2006, 117: 184-191.

33- GENTON B, D'ACREMONT V

Malaria sévère : multitudes d'études mais peu de certitudes.
Méd et hyg., 2000, 1105-1111.

34- JIMENEZ JN, MUSKUS CE, VELEZ ID.

Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* and its implication in the epidemiology of malaria. *Biomedical, 2005, 25: 588-602.*

35- MOCKENHAUPT F, CRAMER J, HAMANN L, STEGEMANN et al.

TLR polymorphisms in African children: common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2006, 103: 177-182.

36- GARCIA A, MARQUET S, BUCHETON B, et al.

Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* level : interest of the 5q31-q33 chromosome region.

Am J Trop Med Hyg, 1988, 58 : 705-9.

37- Le Bras J.

Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*.

Méd Mal Infect 1999, 29 Suppl 3: 274-81.

38- NANOJ T, DURAISINGH, COWMAN and ALAN F.

Contribution of the *pfmdr1* gene to antimalarial drug-resistance.

Acta. Tropical, 2005, 94 : 181-190.

39- Le Bras J, Musset L, Clain J

Les résistances aux médicaments antipaludiques.

Médecine et maladies infectieuses, 2006, 36 : 401-405.

40-GODET C, LE MOAL G, RODIER MH, LANDRON C, ROBLOT JACQUEMIN AND BECQ-GIRAUDON J.

Paludisme d'importation : il faut renforcer le message de prévention.

Médecine et Maladies infectieuses, 2004, 34 : 546-549

41- LEGROS F, DANIS M, GAY F, GENTILINI M.

Paludisme en France métropolitaine en 1997 (pédiatrie).

Bull CNRMI 1998, 14 : 1-63.

42- Moudden1A. MK, Boukhira,M, Zyani M, Boughalem M, Had A.

Le paludisme grave d'importation à propos de neuf cas : expérience de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Annales de biologie clinique 2006 ; vol.64, n° 5 ,

43- Charraa B, Sodqib M, Sandalia O, Nejmia H, Hachimia A, Ezzouinea H, A. Benslamaa A, Himmichb H, Motaouakkila S.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte : étude rétrospective de dix cas admis en réanimation à Casablanca Médecine et maladies infectieuses 2007,37 : 162-165.

44- Corne a P, Klouche b K, Basset c D, Amigues b L, Béraud b J, Jonquet O.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte :étude rétrospective de 32 cas admis en réanimation Pathologie Biologie 2004,52: 622-626.

45–Talarmin F, Sicard JM, Mounem M, Verrot D, Husser JA.

Paludisme d'importation en Moselle: à propos de 75 cas en trois ans. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et médicales Elsevier). *Rev Méd Interne* 2000, 21: 242–6.

46– Parola P , Minodier P , Soula G , Jaffré Y , Badiaga S , Retornaz K , Garnier JM , Delmont J , Parzy b D, Brouqui P .

Le paludisme d'importation à l'Hôpital-Nord de Marseille en 2001–2003 : étude prospective de 352 cas.

Médecine et maladies infectieuses 2005,35 :482–488.

47– Saissy JM, Rouvin B, Koulmann P.

Le paludisme grave en réanimation en 2003.

Med Trop 2003 ; 63 : 258–66.

48– Kouame K, Brouth Y, Soro L, Bissagene E, Eholie S, Amonkou A.

Paludisme grave chez les expatriés en réanimation à Abidjan.

Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 : 359–64.

49– Deloron P, Chougnet C.

Is immunity to malaria really short-lived? *Parasitol today* 1991; 8:375–8.

50– Lewis SJ, Davidson R, Ross E, Hall A.

Severity of imported malaria: effect of taking antimalaria prophylaxis.

BMJ 1992; 305:741.

51– Moudden MK, Zyani M, Louzi L, Hda A.

Étude de l'efficacité de deux types de chimioprophylaxie anti-palustre lors d'une mission humanitaire de l'ONU à Kisangani en République démocratique du Congo.

Le Pharmacien d'Afrique 2005 ; 185 : 3–6.

52– Rebaudet S, Brouqui P.

Quelle attitude avoir devant un malade hospitalisé pour un syndrome fébrile sévère au retour d'un pays tropico-équatorial ?

Réanimation 2006 ; 15 :221–233.

53–LEGROS F, DANIS M, GAY F, GENTILINI M.

Paludisme en France métropolitaine en 1997 (pédiatrie).

Bull CNRMI 1998, 14 : 1–63.

54– Damis M, Legros F et al.

Paludisme d'importation en France. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 (suppl 3) :257–273.

55– Adonis–Koffy L, N'do B, Timite–konan AM.

Clinical and biological aspects of severe malaria in a tropical hospital.
Arch Pediatr 2004; 11: 53–9.

56– Rogeaux O, Severe malaria.

Dev Sante 1992 ; 98 : 4–9.

57– Campbell CC.

Challenges facing antimalarial therapy in Africa.
J Infect Dis 1991; 163:1207–11.

58– Winters RA, Murray HW.

Malaria–TheMime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital.
Am J Med 1992; 93: 243–6.

59– WORLD HEALTH ORGANIZATION – Severe and complicated malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1990 ; 84 Suppl 2 : 1–65.

60– WHO.

Severe falciparum malaria.
Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg., 2000, 94(suppl 1: 1–2, 11–14, 34–67 .

61– BONE RC, BALK RA, CERRA FB *et Coll* – Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
Chest 1992 ; 101 :1644–1655.

62– Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM.

Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003;7: 315–23.

63– TRAN TH, DAY NP, NGUYEN HP, NGUYEN TH, TRAN TH, PHAM PL. et al.

A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria.
N. Eng. J. Med., 1996, 335 : 76–83.

64– BELLMANN R, STURN W, PECHLANER C, WEISS G, BELLMANN WEILER R, WEIDERMANN CJ, PATSH JR.

Imported malaria: six cases of severe *Plasmodium falciparum*. Infection in Innsbruck, Austria, within a period of five weeks (February/March 1999).
Wein Klin Wochenschr 2000; 112 : 421–2.

65– Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al.

Severe imported malaria : clinical presentation at the time of hospitalisation admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002.

Emerg Med 2005; 29:375–23.

66–Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffré Y, Bdiaga S, Retornaz S et al.

Le paludisme d'importation à l'hôpital–Nord de Marseille en 2001–2003 : étude prospective de 352 cas.

Méd Mal Infect 2005 ; 35 :482–488.

67–Groupe de travail « Santé de voyageur ». Conseil supérieur d'hygiène publique en France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs.

BEH 1999 ; 23 :93–9.

68– Van der Wal G, Verhagen WI, Dofferho AS.

Neurological complications following Plasmodium falciparum infection.

Neth J Med 2005; 63(5):180–3.

69–Bruneel F.

Paludisme grave. *Encycl méd Chir* (Editions scientifiques médicale Elsevier), anesthésie et réanimation 2009, 36 : 948–10.

70– WILAIRATANA P, LOOAREESUWAN S.

APACHE II scoring for predicting outcome in cerebral malaria.

J. Trop. Med. Hyg., 1995, 98: 256–60.

71– BRUNEEL F, GACHOT B, TIMSIT JF, BEDOS JP, WOLFF M, REGNIER B, VACHON F.

Shock complicating severe falciparum malaria in European adults.

Intensive Care Med., 1997, 23: 698–701.

72– WHITE NJ, HO M.

The pathophysiology of malaria.

Adv Parasitol., 2000, 31: 83–173

73– WHO.

Division of control of tropical diseases. Severe and complicated malaria. Second edition.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 84 Suppl. 2 : 1–65.

74– GACHOT B, WOLFF M, NISSAK G, VEBER B, VACHON F.

Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria.

Chest 1995, Vol (108), 746–9.

75- NICHOLAS J, WHITE DSC.

The management of severe *Falciparum* malaria.

Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 167: 673-679.

76- Petrognania R, Peytela E, Ponchela C, Carpentiera JP, Saïssyb JM

Paludisme grave d'importation de l'adulte.

Médecine et maladie infectieuses 2006, 36 :492-498

77- CRUCIANI M, NARDI S, MALENA M, BOSCO O.

Serpelloni and systemic review of the accuracy of the parasight test in the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria.

Med Sci Mint., 2004, 7, 81-88.

78- CRUZ CUBAS AB, ROLLAND L, BRICAIRE F, GENTILINI M, MONJOUR L.

Role of spleen cells in protection against malaria.

Presse Med., 2000, Jun 17, 29 (21) : 1186-90.

79- DANIS M, LEGROS F, GAY F, BROUSSE G, BRICAIRE F, GENTILINI M.

Paludisme d'importation en France (Paris, France).

Méd Mal Infect., 1999, Vol (29), (Suppl 3) : 257-273

80- MARSH K, FORSTER D, WARUIRU C, MWANGI I, WINSTANLEY M, MARSH Vet al.

Indicators of life-threatening malaria in African children.

N. Eng. J. Med., 1995, 332: 1399-404.

81- WALLER D, KRISHNA S, CRAWLEY J, MILLER K, NOSTEN F, CHAPMAN D et al.

Clinical features and outcome of severe malaria in Gambian children.

Clin. Infect. Dis., 1995, 21: 577-87.

82- E. Casalino.

Paludisme. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier), Médecine d'urgence, 2007,25-090-B-20.

83- IBRAHIM WH, KAMHA A, GHADBAN W, ALKHAL A.

Rupture of spleen in a mechanically ventilated patient with *falciparum* malaria admitted with pulmonary oedema.

Saud Med J., 2006, 27 : 98-100.

84- Anonyme. Situation du paludisme dans le monde.

REH 1999 ; 74 : 265-70.

85- LELARGE P, HOEN B, JEANRAUX N, GERARD A, SCHOONEMAN F, KURES L, CANTON P, DUREUX JB.

A severe and atypical form of *Plasmodium falciparum* malaria treated with intravenous quinine and exsanguinotransfusion.

Presse Med 11 Mar 1999, 18 (10): 540.

86- OMS.

Roll Back Malaria - Faire reculer le paludisme. Décennie des Nations Unies pour faire reculer le paludisme 2001-2010. Genève : OMS, PNUD, UNICEF, Banque mondiale, 1998.

87- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPLIF).

XIIème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la société de pathologie infectieuse de langue française : prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*.

Med. Mal. Inf., 1999, 29 : 373-9.

88- Nicolas M, Perez JM, Strobel M, Carme B.

Malaria in Guadeloupe (French West Indies) 1991-2000.

West Indian Med J 2003; 52 (3):199.

89- SASSA S, KAWAKAMI M, CERAMI A.

Inhibition of the growth and differentiation of erythroid precursor cells by an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1983, 80: 1717-1720.

90- WEATHERALL DJ, ABDALLA S.

The anaemia of *Plasmodium falciparum* malaria.

Br. Med. Bull., 1982, 38: 147-151

91- Gachot B, Houze S, Lebras J, Charmot G, Bedos JP, Vachon F.

Possible prognostic significance of a brief rise in parasitaemia following quinine treatment of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 388-90.

92- FARCAS G, SOELLER R, HONG Z, ZAHIRIECH A, KAIN K

Real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria in returned travelers.

Clin and Infec Disease., 2006, 42: 622-627.

93- Guyennon R.

Le paludisme d'importation à Dijon : aspects cliniques, biologiques, parasociologiques et thérapeutiques.

Thèse Doctorat médecine, Dijon ; 2006, n° 64, 80 page

94- MOODY A.

Rapide diagnostic tests for malaria parasites.

Clin. Microbiol. Rev., 2002, 15: 66-78.

95- NDAO M, BANDYAYERA E, KOKOSKIN E, GORKOS TW, MACLEAN, WARD BJ.

Comparaison of blood smear, antigen detection and nested-PCR methods for screening refugees from regions where malaria is endemic.

J. Clin. Microbiol, 2004, 6: 2694-2700.

96- PERANDIN F, MANCA N, CALDERARO G, PICCOLO L, RICCI L Et al.

Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, vivax and ovale for routine clinical diagnosis.

J. Clin. Microbiol., 2004, 3: 1214-1219.

97- WHO.

New perspectives in malaria diagnosis. *Who/Mal 2000; 1091, Geneva Switzerland*

98- CRUCIANI M , NARDI S , MALENA M , BOSCO O.

Serpelloni and systemic review of the accuracy of the parasight test in the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria.

Med Sci Mint., 2004, 7, 81-88.

99- PALMER CJ , LINDO JF , KLASKALA J , QUESADA KAMINSKY, BAUM MK Et al.

Evaluation of the optimal tests for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax and falciparum malaria*.

Journal Clin. Microbiol, 1998, 36: 203-206.

100- CRAIG MB, BREDEKAMP L, VAUGHON-WILLIAMS, ROSSOUW E, KELLY J AND KLEINSCHEMIDT et al.

Feld and laboratory comparative evolution of ten rapid malaria diagnostic tests.

Tram R Soc Trop Med Hyg., 2002., 96:258-265.

101- Corne P, Jonquet O.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte: diagnostic et traitement.

*Antibiotiques*2004; 6:229-235.

102– Pasvol G.

Management of severe malaria: interventions and controversies. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19:211–40.

103– White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA, Warrell MJ, Chanthavanich P, Bunnag D, et al.

Quinine loading doses in cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32:1–5.

104– DEBORT T, IMBERT P, SAISSY JM, ROUE R.

Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect.*, 1999, 29 (Suppl 3): 356–71.

105– WHITE NJ.

Antimalarial pharmacokinetics and treatment regimens. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1992, 34: 1–10.

106– WHITE NJ.

Malaria. In: Cook GC, ed. *Manson's Tropical Diseases*. 20th ed. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: Saunders; 1996: 1087–164.

107– HOCQUELOUX L, BRUNEEL F, CHEVRET S, REGNIER P, THOUNG M, WOLFF M, et al.

Etude descriptive et pronostique des accès perniciose palustres d'importation. *Réanim Urg.*, 1998, 7 (Suppl 1): 89.

108– VAN DER MURSCH H.

Review of the use of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *J. Pharmacol. Belge*, 2005, 60: 23–29.

109– BRUNEEL F, GACHOT B, WOLFF M, RÉGNIER B, DANIS M, VACHON F.

Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa: report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001, Apr 15, 32 (8) : 1133–40

110– Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. Bultin épidémiologique hebdomadaire juin 2009, 242 :23–24

111– WHITE NJ.

The treatment of malaria. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 335: 800–6.

112- GERRITSEN JG, VAN DER ZWAN JC.

Acuterenal failure in severe chloroquineresistant falciparum malaria.
Intensive Care Med., 1992, 18: 177-9.

113- HOMMEL D, MICHARD F, BOLLANDARD F, HULIN A.

Probable effect of hemofiltration on hemodynamis and tissue oxygenation in shock secondary to severe malaria.
Cah Anesthesiol., 1996, 44: 163-6.

114- NICHOLAS J, WHITE DSC.

The management of severe Falciparum malaria.
Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 167: 673-679.

115- STUBY U, BIESENBACH G, ZAZGORNIK J.

Therapie der schweren Malaria.
Wien Med Woschenschr, 1989, 139 : 222-7.

116- PHILLIPS RE, LOOAREESUWAN S, MOLYNEUX ME, HATZ C, WARELL DA.

Hypoglycemia and conterregulatory hormone responses in severe falciparum malaria treatment with sandostatin. *Q.J. Med.*, 1993, 86: 233-40.

117- USTIANOWSKI A, UBRICH SCHWAB, GEOFFREY PASSOL.

Case report: severe acute symptomatic hyponatremia in falciparum malaria. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2002, 96: 647-648.

118- SAITO Y, TAKAMARI M, KIMURA M.

A rapidly fatal case of severe falciparum malaria complicated with high-level metabolic acidosis.
Kansenshogaku Zasshi 2000, 74 (5): 491-6.

119- KRISHNA S, SUPANARANOND W, PUKRITTAYAKAMEE S, KUILE FT, RUPRAH M, WHITE NJ.

The disposition and effects of two doses of dichloroacetate in adults with severe falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 41 (1) : 29-34.

120- BEAUCAIRE G.

Traitements adjuvants d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*.
Med Mal Infect., 1999; 29 Suppl 3; 372-84.

121- Bonneville J, Defrance C, Miklavec T.

Guide pratique de lutte contre le paludisme en entreprise.
Neuilly (France) : Sanisphere, 2007.

122- NASH GB, O'BRIEN E, GORDON-SMITH EC, DORMANDY JA.

Abnormalities in the mechanical properties of red blood cell caused by *Plasmodium falciparum*.
Blood, 1989, 74: 855-861.

123- KRISHAN AND KARNAD DR.

Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit Patients.

Crit Care Med 2003, 31: 2278-2284.

124-collectif.recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002.

BEH 2002; 24; 111-121.

125- SKENNE BADIAGA M, PHILIPPE B, CARPENTIER M, HOUVETTE M et al.

Severe imported malaria : clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 24 cases diagnosed from 1998 to 2002.

Journal of Emergency Medicine, 2005, 29 : 375-382

126- – LOSERT H, ACHMID K, WILFINC A, WINKLERS S, STANDINCERT, KLEZMAYER J et al.

Experiences with severe P.falciparum malaria in the intensive care unit.

Intensive Care Med 2000; 26(2): 195-201.

127- MATTEELLI A, COLOMBINI P, GULLETTA M, CASTELLI F, CAROSI G.

Epidemiological features and cases management of imported malaria in northern Italy 1991-1995.

Trop Med Int Health 1999 October; 4 (10): 653-7

128- SALORD F, ALLAOUCHICHE B, GAUSSORGUES P, et al.

Severe falciparum malaria (21 cases).

Intensive Care Med 1991; 17: 449-54.

قسم الطبيب





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 36

سنة 2011

حالات خطيرة لحمى المستنقعات عند الكبار
"دراسة استرجاعية بصدد 12 حالة"

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011

من طرف

الآنسة إلهام عدنان

المزداة في 12 مارس 1978 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الكلوروكين- تشخيص-حمى المستنقعات- بلاسموديوم فالسيباروم-العلاج

اللجنة

الرئيس	السيد	ط. فكري
		أستاذ في جراحة العظام والمفاصل
المشرف	السيد	م. لطيفي
		أستاذ في جراحة العظام والمفاصل
الحكام	السيد	ح. اسعدي
		أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل
	السيد	ي. ناجب
		أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل
	السيد	ف. غلوي
		أستاذ مبرز في جراحة العظام والمفاصل

